

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
15 mai 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/040366 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C12N 15/11, A61K 31/713

[FR/FR]; 47 ter, rue Hippolyte Maindron, F-75014 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/03843

(74) Mandataire : **BREESE, Pierre**; Breesé-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
8 novembre 2002 (08.11.2002)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/14549 9 novembre 2001 (09.11.2001) FR
02/04474 10 avril 2002 (10.04.2002) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE -CNRS- [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
HAREL-BELLAN, Annick [FR/FR]; 50, boulevard Saint-Germain, F-75005 Paris (FR). **AIT-SI-ALI, Slimane** [FR/FR]; 36, rue de la Chapelle, F-94800 Villejuif (FR). **CABON-GEORGET, Florence** [FR/FR]; 85bis, rue Louise Aglaé Cretté, F-94400 Vitry sur Seine (FR). **CHAUCHEREAU, Anne** [FR/FR]; 40, rue de Bellevue, F-92260 Fontenay-aux-Roses (FR). **DAUTRY, François**

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: INHIBITOR OLIGONUCLEOTIDES AND THEIR USE FOR SPECIFIC REPRESSION OF A GENE

(54) Titre : OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE

(57) Abstract: The invention concerns a double-stranded oligonucleotide characterized in that it consists of two complementary oligonucleotide sequences forming a hybrid comprising each at one of their 3' or 5' ends one to five non-matched nucleotides forming single-stranded ends overlapping from the hybrid, one of said oligonucleotide sequences being substantially complementary of a target sequence belonging to a DNA or RNA molecule to be specifically repressed. The invention also concerns the use of said oligonucleotides in pharmaceutical compositions for treating cancers.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement. L'invention se rapporte aussi à l'utilisation desdits oligonucléotides dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement des cancers.



WO 03/040366 A2

OLIGONUCLEOTIDES INHIBITEURS ET LEUR
UTILISATION POUR REPRIMER SPECIFIQUEMENT UN GENE.

La présente invention concerne le domaine de
5 l'investigation et du traitement génétiques de pathologies
humaines, notamment les cancers ou les maladies
infectieuses. Plus particulièrement, l'invention vise à
offrir des moyens pour déterminer la fonction d'un gène ou
d'une famille de gènes impliqués dans un processus
10 cellulaire, et pour réprimer un gène nocif responsable
d'une pathologie chez l'homme ou l'animal. L'invention se
rapporte aux agents actifs pour la mise en œuvre de ces
méthodes et les compositions les contenant.

On connaît dans l'art antérieur, des techniques
d'oligonucléotides anti-sens permettant d'inhiber
spécifiquement un gène dans les cellules de mammifères. Ces
techniques sont basées sur l'introduction dans les cellules
d'un court oligonucléotide d'ADN complémentaire du gène
20 cible. Cet oligonucléotide induit la dégradation de l'ARN
messager transcrit par le gène cible. Un autre mode
d'action des anti-sens consiste à introduire dans la
cellule un oligonucléotide d'ADN qui va former une triple
hélice avec le gène cible. La formation de cette triple
25 hélice réprime le gène soit en bloquant l'accès pour des
protéines activatrices, soit dans des approches plus
sophistiquées, en induisant la dégradation du gène. Aucune
de ces approches ne semble s'appuyer sur un mécanisme
cellulaire existant dans les cellules de mammifères, et
30 elles se sont avérées peu efficaces. En effet, l'utilisation
des anti-sens en clinique est réduite à quelques cas très
rares, et il n'y a aucune utilisation possible des
oligonucléotides formant triple hélice.

La méthode de l'invention est basée sur
35 l'interférence ARN désigné aussi « RNA'inh » ou « RNAi » ou

encore co-suppression, qui a été mise en évidence dans les plantes. Chez les plantes, il a été observé que l'introduction d'un long ARN double brin, correspondant à un gène, induit la répression spécifique et efficace du gène ciblé. Le mécanisme de cette interférence comporte la dégradation de l'ARN double brin en courts duplex d'oligonucléotides de 20 à 22 nucléotides.

Les Inventeurs ont maintenant montré que ce principe peut s'appliquer à des gènes de mammifères qui jouent un rôle important dans le contrôle du destin cellulaire.

L'approche « RNA'inh » plus généralement dénommée selon l'invention oligonucléotides inhibiteurs ou ARNi s'appuie sur un mécanisme cellulaire dont l'importance est soulignée par son grand degré de conservation puisque ce mécanisme est conservé à travers les règnes et les espèces et a été montré non seulement chez la plante, mais aussi chez le vers *Caenorhabditis Elegans* et la levure et les mammifères, homme et souris.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont montré que cette approche est beaucoup plus efficace pour réprimer spécifiquement les gènes que les techniques envisagées dans l'art antérieur. En outre, elle réunit potentiellement les avantages des anti-sens et des anti-gènes. En effet, chez la plante, la co-suppression s'effectue au niveau post-transcriptionnel, sur l'ARN mature, mais aussi au niveau transcriptionnel, donc sur le gène lui-même. En effet, la répression se transmet de génération en génération et permettrait donc de réprimer un gène de façon prolongée voire définitive.

L'invention a donc pour objet un oligonucléotide double brin pour être utilisé dans un processus d'interférence ARN (RNAi) caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant chacune à l'une de leurs

extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN cible que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Cet ADN ou ARN peut être de toute nature, il peut s'agir par exemple d'ARN messenger ou ribosomique ou encore de préférence d'un gène.

Avantageusement, chacune des deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

Avantageusement les deux séquences oligonucléotidiques ont la même taille.

Du fait de la loi d'appariement des bases, on désignera aussi indistinctement ci-après par oligonucléotide de l'invention, l'une ou l'autre des séquences de l'oligonucléotide double brin de l'invention qui est complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN que l'on souhaite réprimer spécifiquement et qui peut donc être aussi simple ou double brin(s).

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être de nature ribonucléotidique, désoxy ribonucléotidique ou mixte. On préfère toutefois que l'oligonucléotide complémentaire de la séquence cible, aussi désigné brin antisens, soit majoritairement de nature ribonucléotidique. Le brin sens peut être de nature ribonucléotidique désoxy ribonucléotidique ou mixte. Des exemples d'oligonucléotides de l'invention de type ARN/ARN ou ADN/ARN sont donnés dans la partie expérimentale ci-après.

En effet, les hybrides ARN/ARN sont plus stables que les hybrides ADN/ADN ou ADN/ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

On entend aussi par oligonucléotide, un polynucléotide de 2 à 100, et plus généralement de 5 à 50, nucléotides de type ribo-, désoxyribo- ou mixte.

La partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée et complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

Les oligonucléotides doubles brins de l'invention comprennent, de préférence à l'extrémité 3' de chaque brin, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride. Ces nucléotides débordant de l'hybride peuvent être ou non complémentaire de la séquence cible. Ainsi, dans une forme de réalisation particulière de l'invention, les nucléotides débordant de l'hybride sont des nucléotides quelconque par exemple des Thymines.

On peut représenter un oligonucléotide double brin de l'invention de la façon suivante, où chaque tiret correspond à un nucléotide et où chaque brin comprend à son extrémité 3' deux thymines débordant de l'hybride :

5'-----TT3'
3'TT-----5'

La séquence des oligonucléotides de l'invention est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un gène que l'on souhaite réprimer spécifiquement. Bien que l'on préfère des oligonucléotides parfaitement complémentaires de la séquence cible, on entend par substantiellement complémentaire, le fait que la séquence oligonucléotidique peut comprendre quelques nucléotides mutés par rapport à la séquence cible dès lors que les propriétés de répression du gène visé ne sont pas altérées. Ainsi, une séquence oligonucléotidique de l'invention peut comprendre de 1 à 3 nucléotides mutés.

Ces nucléotides mutés peuvent donc être ceux débordant de l'hybride ou des nucléotides à l'intérieur de la séquence oligonucléotide.

Ainsi un oligonucléotide de l'invention peut être un hybride parfait ou comprendre un ou plusieurs mismatch au sein du double brin. On préfère toutefois que la partie de la séquence oligonucléotidique qui est hybridée soit parfaitement complémentaire de la séquence cible alors que les nucléotides débordant de l'hybride peuvent être quelconques et notamment des thymines. On entend ainsi également par parfaitement complémentaire le fait que l'oligonucléotide de l'invention soit complémentaire d'une séquence qui appartient à un ADN ou ARN d'un gène muté. Les oligonucléotides de l'invention peuvent permettre ainsi de discriminer entre la séquence du gène sauvage et du gène muté ce qui peut présenter un intérêt particulier tant dans l'analyse des gènes que dans les utilisations thérapeutiques des oligonucléotides de l'invention.

Les oligonucléotides de l'invention sont généralement constitués de bases nucléotidiques naturelles (A, T, G, C, U), mais peuvent aussi comprendre des nucléotides modifiés ou des nucléotides portant des groupements réactifs ou des agents de pontage ou agents intercalant pouvant réagir avec la séquence cible complémentaire à l'oligonucléotide.

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être préparés par les méthodes conventionnelles de synthèse chimique ou biologique des oligonucléotides.

L'invention envisage aussi les oligonucléotides couplés à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, le ciblage ou l'adressage dans les cellules, il peut s'agit de lipides, de protéines, polypeptides ou peptides ou de toute autre substance naturelle ou

synthétique. En effet, les oligonucléotides de l'invention sont destinés à être internalisés dans les cellules et avantageusement dans certains cas, jusque dans le noyau des cellules, où ils vont interagir avec des molécules d'acide nucléiques portant la séquence cible de l'oligonucléotide. De même, il peut être intéressant de favoriser leur pénétration dans un tissu particulier comme une tumeur, l'os, etc.

Les oligonucléotides de l'invention sont utiles pour réprimer de manière très efficace et très spécifique un gène ou un ensemble de gènes et donc pour le traitement de nombreuses pathologies humaines. Ils constituent aussi un outil de recherche pour l'investigation et la compréhension de la fonction de gènes. L'invention a donc pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant un oligonucléotide ou un ensemble de nucléotides différents et l'utilisation de ces oligonucléotides, seuls ou couplés à des substances de transport, comme médicament.

Les oligonucléotides de l'invention peuvent être mis en œuvre dans des applications ex vivo par exemple lors de greffe. Ainsi, les oligonucléotides peuvent être soit transfectés dans des cellules, notamment tumorales, qui seront ensuite injectées soit injectés dans les tissus par exemple des tumeurs déjà développées, par exemple par voie locale, systémique ou aérosols etc, avec agents de vectorisation éventuellement nécessaires.

Les oligonucléotides seront utilisés à des concentrations suffisantes en fonction de l'application et de la forme d'administration utilisée avec des excipients pharmaceutiques appropriés. Suivant la nature des oligonucléotides (ADN/ARN ou ARN/ARN) des doses différentes pourront être utilisées pour obtenir l'effet biologique recherché.

Les oligonucléotides de l'invention sont également utiles comme outils de diagnostic permettant d'établir *in vitro* le profil génétique d'un patient à partir d'un échantillon cellulaire de celui-ci. La mise en œuvre des oligonucléotides de l'invention dans un tel procédé d'analyse permet de connaître ou d'anticiper la réponse des cellules cancéreuses de ce patient et d'établir un traitement personnalisé ou encore d'ajuster le traitement d'un patient.

Les oligonucléotides de l'invention présentent plusieurs avantages par rapport aux agents chimiothérapeutiques classiques :

- Les hybrides ARN-ARN sont plus stables que les hybrides ADN-ADN ou ADN-ARN et beaucoup plus stables que les acides nucléiques simples brins utilisés dans des stratégies anti-sens.

- Ils constituent des composés naturels, aucune réaction immunologique ou d'intolérance médicamenteuse n'est *a priori* à craindre.

- Les expériences de transfections réalisées dans le cadre de l'invention montrent une bien meilleure pénétration des RNAi dans les cellules tumorales que celle obtenue avec des plasmides. Ce point est essentiel dans le cas de cellules tumorales qui sont généralement très difficiles à transfecter.

- Les expériences d'injection systémique de siRNA *in vivo* montrent une très bonne pénétration de ces molécules dans les tissus.

- Il est aisé de mélanger plusieurs RNAi entre eux afin de prendre pour cibles plusieurs gènes cellulaires en même temps.

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont utiles pour le traitement ou la prévention des maladies infectieuses ou virales, en

particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob. Ils sont tout particulièrement indiqués pour traiter des maladies virales à l'origine de cancers. Le tableau ci-dessous rapporte des exemples de virus impliqués dans des pathologies cancéreuses chez l'homme.

Tableau 1

Virus	Type de cancer humain associé
Virus de l'hépatite B (VHB)	Carcinome du foie
Virus d'Epstein-Barr (EBV)	Lymphome de Burkitt, cancer nasopharyngé, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, cancer gastrique, cancer du sein.
Herpèsvirus humain 8 ou HHV-8/KSHV	Sarcome de Kaposi (SK), lymphomes primitif des séreuses (PEL), maladie de Castelman multifocale (MCD)
VPH	Col de l'utérus, tête, cou, peau, nasopharynx
Virus des lymphocytes T (HTLV)	Leucémie de type T
Virus de l'hépatite C (VHC)	Carcinome du foie

Les oligonucléotides de l'invention et les compositions les contenant sont encore utiles pour le traitement ou la prévention des maladies liées à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et sont donc tout particulièrement utiles pour le traitement ou la prévention des cancers et plus généralement des maladies oncologiques.

Un traitement anti-cancéreux idéal doit entraîner la mort de la cellule tumorale tout en évitant

les phénomènes de résistance. La mort cellulaire peut être obtenue par :

- Inhibition de la division cellulaire, blocage du cycle cellulaire,

- Induction de l'apoptose des cellules tumorales,

- Induction de la sénescence,

- Induction de la nécrose,

- Induction de la différenciation. Dans ce cas, les traitements conduisent la cellule à redevenir normale.

Ainsi, l'invention s'intéresse tout particulièrement à un oligonucléotide ou un ensemble d'oligonucléotides différents, comportant chacun une séquence oligonucléotidique complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

L'induction de l'apoptose des cellules tumorales est basée sur le fait que la fonction de nombreux gènes cellulaires (par exemple membres de la famille BCL2, BCL XL) est de protéger les cellules de l'apoptose. La perte d'expression de ces gènes induite par RNAi permet donc le passage en apoptose.

La mort cellulaire peut également être provoquée par la perte d'adhésion des cellules à la matrice (anoïkis). Cet effet peut être obtenu en perturbant la balance entre protéases et inhibiteurs de protéases dans les tumeurs et leur environnement stromal. Cette perturbation a par ailleurs pour effet de diminuer les capacités des cellules tumorales à envahir les tissus sains et à se métastaser. Les siRNA peuvent donc être utilisés pour empêcher la synthèse de protéines des familles des

métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase.

L'induction de la sénescence repose sur le fait que les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois. Ce nombre est programmé, environ 50 divisions par exemple pour des fibroblastes embryonnaires, et "mesuré" par la longueur des télomères qui se raccourcit au fur et à mesure des divisions cellulaires. En deçà d'une certaine taille, les télomères ne sont plus fonctionnels et la cellule, incapable de se diviser, entre en sénescence. Dans les cellules germinales cependant, cette longueur est maintenue constante par l'action d'une enzyme, la télomérase. La télomérase est ré-exprimée dans de nombreux cancers, ce qui permet aux cellules tumorales de se multiplier indéfiniment. Un RNAi bloquant l'expression de la télomérase serait sans conséquence sur les cellules somatiques normales et devrait conduire les cellules tumorales vers la sénescence.

Le blocage de la division cellulaire conduit également les cellules à la sénescence. Ce blocage peut être obtenu en inhibant des récepteurs cellulaires essentiels. Ces récepteurs peuvent appartenir suivant la nature de la cellule soit à la classe des récepteurs des facteurs de croissance (EGF, SST2, PDGF, FGF notamment), que ceux-ci soient ou non mutés, soit à celle des récepteurs nucléaires d'hormones (androgènes, œstrogènes, glucocorticoïdes notamment).

Les récepteurs d'hormones sont fréquemment mutés dans les cancers, et l'invention concerne dans ce cas l'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant les formes mutées de ces récepteurs et qui n'inhibent pas la synthèse

des formes sauvages. Ceci permet par exemple dans le cas des carcinomes prostatiques devenus résistants par mutation du récepteur des androgènes de traiter par voie systémique les patients avec des siRNA qui bloquent la synthèse du récepteur muté sans induire d'effets de castration liés à l'inhibition des formes sauvage du récepteur dans d'autres organes. Un exemple d'utilisation d'oligonucléotides reconnaissant des formes mutées du récepteur est présenté.

Le cycle cellulaire peut également être arrêté en inhibant la synthèse de protéines indispensables à son déroulement comme par exemple les cyclines, kinases dépendantes des cyclines, enzymes de réplication de l'ADN, facteurs de transcription tels que E2F.

L'induction de la nécrose résulte du besoin des cellules tumorales en oxygène et en nutriments. Initialement une tumeur assure son développement à partir des vaisseaux préexistants de l'hôte. Au-delà de 1 à 2 mm de diamètre, les cellules situées au centre de la tumeur se trouvent en hypoxie. Cette hypoxie, par l'intermédiaire d'une proline hydroxylase, entraîne la stabilisation du facteur de transcription Hif1 α , dont la séquence SEQ ID NO. 59 est donnée en annexe, qui, en se fixant sur des séquences HRE dans les promoteurs de ses gènes cibles, déclenche la réaction hypoxique. Cette réaction conduit à l'activation d'une centaine de gènes permettant d'activer notamment la voie de la glycolyse anaérobie, la réponse au stress et l'angiogénèse. Ce dernier mécanisme active en particulier le gène du VEGF, dont la séquence SEQ ID NO. 60 est donnée en annexe, principal facteur angiogénique tumoral.

Ainsi des oligonucléotides selon l'invention bloquant par exemple l'expression du facteur de transcription Hif1 α ou par exemple celle du VEGF mettent les cellules tumorales dans l'incapacité à monter une

réponse hypoxique ou angiogénique. L'angiogénèse est un mécanisme normalement réprimé chez l'adulte à l'exception du cycle menstruel (utérus oviaires). L'inhibition de ce mécanisme a donc peu de conséquences pour les tissus normaux.

En conséquence, l'invention se rapporte à un oligonucléotide dont l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant :

- le facteur de transcription Hif1 α ;
- une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

Dans certains cancers, le phénotype tumoral résulte de, ou est maintenu par, l'expression d'une protéine normalement absente des cellules normales. Cette protéine peut résulter de l'expression actuelle ou ancienne d'un génome viral dans la cellule comme celui du virus du papillome, HPV, ou du virus de l'hépatite B. Cette protéine peut également résulter de la mutation (ponctuelle, délétion, insertion) d'un gène cellulaire normal. Dans ce cas, il est fréquent que la protéine mutée ainsi produite possède des propriétés transdominantes négatives par rapport à la protéine normale. La spécificité des siRNA permet d'inhiber la synthèse de la protéine mutante sans bloquer la synthèse des protéines sauvages. Deux exemples concernant des formes mutées de la protéine p53 et du récepteur des androgènes sont rapportés dans la partie expérimentale ci-après.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de l'invention ont permis de montrer que ces oligonucléotides sont particulièrement adaptés pour réprimer des gènes nocifs impliqués dans la cancérisation et tout particulièrement à ceux conduisant à la formation

de protéine de fusion dans les cellules cancéreuses, comme la protéine de fusion PML-RAR alfa.

En conséquence, l'invention se rapporte tout particulièrement à des oligonucléotides dont la séquence est complémentaire d'une séquence cible appartenant à un gène résultant d'une translocation chromosomique de façon à inhiber les effets de la protéine de fusion exprimée par ce gène. Ainsi, la séquence cible est celle correspondant à la séquence de la jonction de la protéine de fusion.

Le tableau 2 de l'annexe A à la fin de la présente description est une liste non exhaustive des protéines de fusion représentant des cibles thérapeutiques ou diagnostiques pour les oligonucléotides de l'invention.

Le fait de cibler avec un oligonucléotide de l'invention, la jonction entre deux gènes, par exemple les deux gènes *pml* et *rar α* , permet d'aboutir à l'inhibition spécifique de la protéine de fusion sans affecter le rôle biologique des protéines naturelles qui peuvent être codées par le second allèle. Cette forme de mise en œuvre de l'invention englobe donc toutes les protéines de fusion impliquées dans la cancérogénèse, particulièrement les leucémies. Les formes réciproques si elles existent, ainsi que tous les variants des protéines de fusion citées en annexe constituent également des cibles de l'invention. L'invention concerne donc tout particulièrement, l'utilisation des oligonucléotides comme défini ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des maladies résultant de l'expression d'une protéine de fusion, tout particulièrement dans les cancers.

Les thérapies anti-cancéreuses actuelles prennent pour cible les cellules cancéreuses, par différentes approches, prises isolément ou combinées entre elles (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, immunothérapie). Les échecs thérapeutiques sont massivement

5 dus soit à des cellules n'ayant pas été atteintes par le traitement soit, et majoritairement, à des cellules ayant muté en réponse au traitement. Cette capacité de mutation est grandement facilitée par l'instabilité génétique des cellules tumorales. L'inhibition de la vascularisation tumorale, privant les cellules d'oxygène et de nutriments, a depuis quelques années ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques en cancérologie. Cette stratégie, complémentaire des précédentes, prend pour cible la cellule endothéliale normale de l'hôte, génétiquement stable, et donc théoriquement peu susceptible de muter. De nombreux essais cliniques visant à inhiber l'angiogénèse tumorale par différentes approches sont en cours dans le monde. Cependant, les premiers résultats rapportés semblent assez décevants.

20 Les Inventeurs ont démontré que des tumeurs sont capables de compenser les effets d'inhibiteurs de l'angiogénèse, en sélectionnant des sous-populations de cellules sécrétant de fortes concentrations de facteurs pro angiogéniques.

25 Les tumeurs ne sont pas constituées de cellules homogènes quant à leur expression génique. Ceci est attesté par de très nombreuses études dans lesquelles des immunomarquages ont été réalisés pour une grande variété d'antigènes dans les tumeurs. Macroscopiquement, une tumeur est fréquemment composée de régions hautement vascularisées côtoyant des zones de nécrose ou au contraire avasculaires.

30 Cette hétérogénéité tumorale favorise l'échappement des tumeurs aux traitements appliqués, quelle qu'en soit la nature. Plus la diversité de l'expression génique dans une tumeur est grande plus la probabilité qu'il existe au moins une cellule capable de résister à un agent anti-tumoral est en effet élevée. Il apparaît dès lors essentiel d'associer différentes stratégies afin de

réduire tout d'abord l'hétérogénéité tumorale et d'éviter les phénomènes d'échappement.

L'invention s'intéresse tout particulièrement à des siRNAs inhibiteurs de l'expression de gènes responsables de l'inactivation de la p53 et à leur utilisation dans le traitement des cancers. La p53 est le produit d'un gène suppresseur de tumeurs ou anti-oncogène, muté dans plus de 50% des tumeurs chez l'homme. La p53 est ainsi considérée comme un « gardien du génome ». Elle est activée dans les cellules en cas de stress génotoxique et participe à divers processus dont l'induction du processus de mort programmée.

Dans 74% des cas de mutation monoallélique, l'inactivation de la p53 est due à une mutation ponctuelle aboutissant à l'expression d'une protéine de taille normale, mais mutée. On considère généralement que la forme mutée forme des hétéromères avec le produit de l'allèle sauvage sur lequel elle agit comme un « transdominant négatif » et bloque son activité. La forme mutante semble également avoir une activité oncogénique en elle-même. Ainsi, des formes mutées de la p53 sont capables d'activer le gène MDR, qui facilite la résistance des cellules cancéreuses aux chimiothérapies. De plus, l'expression de mutants de la p53 est associée à une plus forte angiogenèse tumorale, sans doute en raison du fait que les formes mutantes de la p53 ne sont plus capables de stimuler la transcription du gène de la thrombospondine, l'un des plus puissants répresseurs de l'angiogénèse, et activent le VEGF et le bFGF, deux puissants activateurs de l'angiogénèse. De plus, les cellules dans lesquelles une forme mutée de la p53 s'exprime perdent divers niveaux de régulation. En particulier elles ne sont plus capables d'entamer un processus de mort programmée, qui constitue l'un des processus majeurs de protection contre la tumorigenèse. La

restauration d'une activité p53 sauvage entraîne, dans des cellules tumorales en culture, la restauration de cette réponse cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'expression des formes mutées de la p53 représente potentiellement un outil puissant en thérapie anti-cancéreuse.

Il n'y a, à l'heure actuelle, aucun moyen efficace de restaurer une activité p53 dans les cellules cancéreuses humaines. En ce qui concerne les cancers dans lesquels les deux allèles sont inactivés, des tentatives de restauration de l'activité p53 par thérapie génique sont envisagées. Ces approches sont compliquées par l'utilisation de vecteurs viraux et se montrent pour le moment peu efficaces.

Par ailleurs, il a été observé spécifiquement dans les cancers cervicaux liés à l'infection par le virus HPV des cellules du col de l'utérus, que la p53 peut-être inactivée par la surexpression d'une protéine virale. En effet, ce virus code pour une protéine, la protéine E6, qui inactive la p53. Dans ce type de cancers, c'est l'inhibition de la protéine E6 qui pourra restaurer une activité p53 sauvage.

L'invention vise à offrir de nouveaux moyens permettant d'activer la p53 en inhibant l'expression de gènes responsables de son inactivation. Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de la présente invention ont permis de mettre en évidence qu'il était ainsi possible de réprimer de manière très efficace et très spécifique l'expression d'une forme mutante de la p53.

L'invention concerne des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la p53 mutée. Il s'agit donc d'oligonucléotides dont la séquence porte une mutation par rapport à la séquence de la p53 sauvage. La séquence du gène sauvage de la p53 est indiquée dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO.1.

Les différentes mutations pouvant intervenir sur la séquence de la p53 sont indiquées dans le tableau 3 de l'annexe B à la fin de la présente description.

5 Les mutations les plus fréquemment observées dans les pathologies cancéreuses sont reportées dans le tableau 4 ci-après.

Tableau 4

Position	P53 sauvage	SEQ ID No.
R273H	GAGGTGCGTGTTTGTGC	SEQ ID No. 61
R248Q	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 62
R248W	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 63
R249S	gcaTgaaccggaggcccaT	SEQ ID No. 64
G245S	CTGCATGGGCGGCATGAAC	SEQ ID No. 65
R282W	TGGGAGAGACCGGCGCACA	SEQ ID No. 66
R175H	TGTGAGGCACTGCCCCAC	SEQ ID No. 67
C242S	TAACAGTTCCTGCATGGGCG	SEQ ID No. 68
Position	P53 mutée	
R273H	GAGGTGCATGTTTGTGC	SEQ ID No. 69
R248Q	gcaTgaacCAgaggcccaT	SEQ ID No. 70
R248W	GCATGAACTGGAGGC CAT	SEQ ID No. 71
R249S	gcaTgaaccggagTcccaT	SEQ ID No. 72
G245S	CTGCATGGGCGCATGAAC	SEQ ID No. 73
R282W	TGGGAGAGACTGGCGCACA	SEQ ID No. 74
R175H	TGTGAGGCGCTGCCCCAC	SEQ ID No. 75
C242S	TAACAGTTCCTCCATGGGCG	SEQ ID No. 76

10 Ainsi, des oligonucléotides selon l'invention sont complémentaires d'une séquence cible appartenant au gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4 ci-dessus.

15 Ces oligonucléotides sont capables de discriminer de manière efficace entre la forme sauvage et la forme mutée de la p53. En effet, la stratégie est de bloquer l'expression de la forme mutée pour réactiver la

forme sauvage et induire dans les cellules un processus de mort programmée pour lequel la forme sauvage est indispensable, et/ou bloquer tout autre processus induit par la forme mutée de la p53. En outre, cette capacité de discrimination des oligonucléotides de l'invention permet de ne toucher que les cellules cancéreuses et d'épargner les cellules normales, qui n'expriment pas cette forme mutée de la p53.

L'invention a donc aussi pour objet le traitement ou la prévention des maladies induites par une inactivation de la protéine p53 et tout particulièrement les cancers résultant de l'expression de la protéine p53 mutée et les cancers résultant de l'expression de gènes inhibiteurs de la p53. L'invention a encore pour objet de prévenir l'apparition de cancers chez les sujets exprimant une forme mutée de la p53, comme dans le cas du syndrome de Li Fraumeni.

La P53 peut être inactivée à travers plusieurs mécanismes distincts. En particulier, dans la majorité des cancers cervicaux, la P53 est inactivée par une protéine codée par le virus du papillome humain, la protéine E6. E6 entraîne l'ubiquitinylation de la P53 ce qui conduit à sa dégradation par le protéasome. Dans ce cas, l'expression de la P53 peut être restaurée par l'inhibition de l'expression de la protéine E6. L'invention concerne également des oligonucléotides présentant une séquence complémentaire d'une séquence polynucléotidique spécifique du gène de la protéine E6 de HPV. La séquence du gène de la protéine E6 de HPV est donnée à la figure 6A ainsi que dans la liste de séquences en annexe sous le numéro SEQ ID NO 2.

Comme indiqué précédemment, une stratégie selon l'invention a pour but de bloquer à l'aide de RNAi l'expression du récepteur des androgènes dans les carcinomes. La séquence du récepteur des androgènes est

donnée dans la liste de séquence en annexe sous le numéro SEQ ID NO. 77. Pour traiter les carcinomes avant qu'ils ne soient devenus résistants ou ceux qui le sont devenus par amplification du récepteur sans mutation, des siRNA homologues d'une région pour laquelle aucune mutation n'a été décrite dans les banques de données des mutations du récepteur des androgènes (notés siRNA AR) ont été utilisés. Pour traiter spécifiquement les carcinomes prostatiques devenus androgéno résistants par mutation, un séquençage de l'ARNm codant pour le récepteur sera effectué dans les cellules du patient afin de concevoir une séquence spécifique de la mutation, permettant de traiter le patient sans conséquence pour les cellules normales. Un exemple est présenté par l'utilisation de siRNA reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes présente dans la lignée cellulaire LNCaP (siRNA LNCaP).

En conséquence, l'invention se rapporte à des oligonucléotides substantiellement complémentaires d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté. Il s'agit par exemple du récepteur aux androgènes portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 5 de l'annexe C. Ces oligonucléotides de l'invention spécifiques du récepteur aux androgènes sont utiles pour traiter ou prévenir les maladies androgéno-dépendantes, comme par exemple le cancer de la prostate.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent concernant :

- Exemple 1 : Inhibition de la protéine PML-RAR α associée à la leucémie aiguë promyélocytaire (APL).
- Exemple 2 : Inhibition de l'angiogénèse tumorale induite par le VEGF.

- Exemple 3 : Inhibition de la réponse hypoxique induite par HIF1 α .

- Exemple 4 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les cellules de carcinome prostatique.

- Exemple 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

- Exemple 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

- Exemple 7 : Utilisation des hybrides ADN/ARN pour inhiber l'expression de différentes protéines.

- Exemple 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

Il est fait référence dans les exemples aux figures dans lesquelles :

- La figure 1A est une représentation schématique des protéines RAR α , PML et de la protéine de fusion associée, PML-RAR α . La figure 1B représente les résultats de transfections avec un siRNA dirigé contre PML-RAR α .

- La figure 2 concerne l'inhibition de l'expression du VEGF par des siRNA dirigés contre cette protéine et les conséquences de cette inhibition. La figure 2A représente l'immunodétection du VEGF dans des cellules cJ4 ou LNCaP transfectées par le siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le VEGF. La figure 2B représente la quantification par ELISA du VEGF dans le milieu conditionné des cellules cJ4 transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF en fonction du temps après la transfection. La figure 2C représente la courbe de croissance chez des souris nudes de tumeurs provenant de l'injection sous cutanée de 10^6 cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF. La figure 2D représente l'aspect des tumeurs au jour 7 après injection des cellules. La figure 2E représente l'immunodétection du

VEGF dans des tumeurs provenant de l'injection de cellules cj4 transfectées avec le siRNA contrôle ou le siRNA VEGF après 12 jours de développement in vivo.

- La figure 3 concerne l'effet de l'inhibition par un siRNA spécifique de l'expression d'un facteur de transcription, HIF1alpha, sur la réponse transcriptionnelle à l'hypoxie. La figure représente la mesure de l'activité d'un reporter VEGF luciférase en réponse à l'hypoxie dans des cellules cJ4 non transfectées, transfectées par le siRNA contrôle ou par le siRNA dirigé contre HIF1alpha.

- La figure 4 concerne l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression du récepteur des androgènes dans des cellules et les conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 4A représente la détection par immunoblot de l'expression du récepteur des androgènes 48h après transfection des cellules LNCaP par un siRNA contrôle ou un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR). La figure 4B représente la mesure de l'activité d'un reporter 4xARE luciferase au R1881 dans divers clones de la lignée LNCaP non transfectée, ou transfectée par le siRNA contrôle ou le siRNA AR. La figure 4C représente la comparaison de la réponse au R1881 de cellules LNCaP non transfectées (100%), et des cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle, un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes (AR) ou un siRNA reconnaissant spécifiquement une mutation ponctuelle présente dans le récepteur des androgènes de la lignée LNCaP. La figure 4D représente la croissance chez des souris nues de tumeurs résultant de l'injection sous cutanée de cellules LNCaP transfectées par un siRNA contrôle ou par un siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes. La figure 4E représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 40e jour après implantation des cellules une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2µg de siRNA dirigés contre le VEGF

ou de siRNA contrôle. La figure 4F représente la croissance de tumeurs LNCaP chez des souris ayant reçu au 34e et au 40e jour après implantation des cellules tumorales une injection intrapéritonéale de 2µg de siRNA dirigé contre le récepteur des androgènes ou de siRNA contrôle.

- La figure 5 concerne l'inhibition de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 par des siRNA et des conséquences fonctionnelles de ces inhibitions. La figure 5A représente la séquence de protéine p53 humaine. La figure 5B représente l'inhibition spécifique et dépendante de la dose par des siRNA de l'expression de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5C représente l'inhibition spécifique par des siRNA de l'expression simultanée ou non de formes sauvages ou mutantes de la p53 transfectées dans des cellules ne l'exprimant pas initialement. La figure 5D représente l'inhibition de l'expression de la p53 endogène sauvage ou d'une forme mutante transfectée de p53 par des siRNA. La figure 5E représente l'effet de l'inhibition de la p53 par des siRNA sur la résistance à un stress génotoxique. Les figures 5 F, G, H et I montrent l'inhibition de l'expression d'un forme mutante de la p53 dans les cellules d'un patient atteint du syndrome de Li Fraumeni sur le niveau de l'ARNm (5G), et l'expression de la protéine par immunoblot (GF) ou en immunofluorescence indirecte (5H) et les conséquences sur la résistance de ces cellules à un stress génotoxique. La figure 5J montre l'inhibition par les siRNA spécifiques de la transcription dépendante de la p53 dans des cellules exprimant par transfection des formes sauvages ou mutantes de la p53. La figure 5K montre l'inhibition de l'expression d'un des gènes cibles de la p53, la p21, protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire, par la coexpression de formes mutantes de la p53 et la restauration de cette expression

par traitement des cellules avec un siRNA inhibant la synthèse de la forme mutante de la p53.

- La figure 6 concerne l'inhibition de l'expression de la protéine E6 du virus du papillome humain HPV par des siRNA spécifiques et les conséquences de cette inhibition. La figure 6 A représente la séquence de la protéine HPV. La figure 6B représente l'effet de l'inhibition par des siRNA spécifiques de l'expression de la protéine E6 de HPV dans des cellules qui expriment ce virus, sur l'expression de la p53 et de la p21. Les figures 6C et 6D représentent l'effet de l'inhibition de l'expression de la protéine E6 de HPV sur le cycle cellulaire.

- La figure 7 concerne l'utilisation de siRNA hybrides, comportant des bases ADN et des bases ARN. Les figures 7A et 7B représentent l'effet de siRNA hybrides ADN/ARN sur l'expression de la GFP exprimée par transfection dans des cellules. La figure 7C compare l'effet de siRNA ARN/ARN, ADN/ARN ou ARN/ADN à dose constante sur l'inhibition de la transcription induite par le récepteur des androgènes. Les figures 7D et 7E représentent les effets d'une substitution de bases ARN par des bases ADN dans la séquence de siRNA inhibant la synthèse de la p53.

- La figure 8 concerne l'inhibition de la luciférase dans des tumeurs exprimant cette enzyme par injection de siRNA par voie sous cutanée, ou intra-tumorale ou intra-péritonéale ou intra-veineuse

EXEMPLE 1 : INHIBITION DE LA PROTEINE PML-RAR α ASSOCIEE A LA LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE (APL).

I - Introduction.

La leucémie aiguë promyélocytaire (APL) est due à la translocation t(15 ;17) sur le chromosome 15. Chez les patients atteints, le récepteur de l'acide rétinoïque RAR α

(RAR α) est fusionné à la protéine PML (*promyelocytic leukemia protein*) générant ainsi la protéine de fusion PML-RAR α . Jusqu'à ce jour, cinq protéines de fusion mettant en jeu le RAR α ont été identifiées. Tous ces types de leucémies impliquent le récepteur RAR α et sont cliniquement similaires, ce qui suggère que la rupture de la voie de transduction de l'acide rétinoïque est cruciale dans la pathogenèse des leucémies APL.

La protéine de fusion PML-RAR α a gardé les domaines de liaison à l'ADN et à l'acide rétinoïque du RAR α . Il a été montré que la protéine de fusion PML-RAR α réprime l'expression des gènes cibles de l'acide rétinoïque et provoque ainsi le blocage de la différenciation des cellules promyélocytaires. Seule l'administration de doses pharmacologiques d'acide rétinoïque permet la levée de la répression transcriptionnelle exercée par PML-RAR α et la reprise de la différenciation cellulaire. En outre, la portion protéique PML de la protéine de fusion pourrait également intervenir dans le mécanisme du blocage de la voie de transduction par l'acide rétinoïque. Dans la mesure où PML fonctionne comme un inhibiteur de croissance et un agent apoptotique et qu'elle est nécessaire pour l'expression de certains gènes induit par l'acide rétinoïque, l'effet dominant négatif de PML-RAR α sur PML pourrait permettre aux cellules d'acquérir une capacité de croissance, une résistance à l'apoptose et un arrêt de la différenciation.

Des études de biologie cellulaire sur PML ont montré que cette protéine possède une localisation particulière dans le noyau, dans des structures particulières appelées corps nucléaires. Il semble que le rôle de ces structures soit en relation directe avec le rôle antioncogène de PML. Dans les cellules malignes APL, la protéine PML-RAR α provoque, par hétérodimérisation avec PML, la délocalisation de PML des corps nucléaires vers des

structures microponctuées pouvant correspondre à des sites d'ancrage de PML-RAR α sur la chromatine. Cette délocalisation pourrait bloquer la fonction pro-apoptotique de PML et son rôle dans la différenciation myéloïde. Plusieurs équipes ont montré que le traitement combiné à l'acide rétinoïque et à l'AS₂O₃ sur des lignées cellulaires qui expriment la protéine de fusion PML-RAR α permet la dégradation des protéines de fusion en même temps qu'une relocalisation de PML sur les corps nucléaires. Cette réorganisation des corps nucléaires restaure les fonctions de PML et contribue à la reprise de la différenciation.

Finalement, la protéine chimère PML-RAR α aurait donc un double effet dominant négatif, sur RAR α et sur PML, en permettant à la fois aux cellules d'échapper à l'apoptose et de bloquer la différenciation des promyélocytes ainsi transformés.

Plus de 98% des patients atteints par la leucémie APL présentent la translocation t(15 ;17)(q22 ;q21) qui conduit à la formation de gènes fusionnés PML-RAR α et RAR α -PML. Il existe deux sous-types de protéines de fusion PML-RAR α , les fusions S (short) et L (Long). La forme longue de la protéine de fusion PML-RAR α correspondant à une protéine de 955 acides aminés représente la forme majoritairement exprimée et a donc été prise comme modèle dans cette étude (Annexes A, B et C). Cette protéine comporte les acides aminés 1 à 552 de la protéine PML fusionnés avec les acides aminés 59 à 462 du récepteur α de l'acide rétinoïque (RAR α).

II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Des oligonucléotides RNA complémentaires correspondant à la séquence de la jonction du gène de la protéine de fusion, soit 10 nucléotides du gène PML et 10 nucléotides du gène RAR α ont été synthétisés avec adjonction de deux déoxythymidines en 3' (Figure 1). Ces

oligonucléotides ont été hybridés et l'obtention de l'oligonucléotide double-brin a été vérifiée sur gel d'acrylamide.

Les séquences des siRNA PML-RAR et contrôle utilisés (5'-3') sont données ci-dessous.

Contrôle :

FW :

[CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.3)

REV :

[GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.4)

PR :

Sens :

[GGGGAGGCAGCCAUUGAGAC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.5)

Antisens :

[GUCUCAAUGGCUGCCUCCCC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.6)

III - Résultats.

Des fibroblastes NIH3T3 ont été cotransfectés avec de la lipofectamine par un vecteur d'expression de la protéine PML-RAR α (100ng) et par 500ng de siRNA contrôle (C) ou dirigés contre PML-RAR α (PR). 48 h après transfection, un western blot (Figure 1B) a été réalisé sur des extraits cellulaires totaux en utilisant un anticorps qui reconnaît la protéine RAR α , entière ou sous forme de protéine de fusion.

La figure 1B montre que la transfection du siRNA PR inhibe très fortement l'expression de la protéine de fusion PML-RAR α par rapport aux cellules transfectées avec le siRNA contrôle (C), sans modifier l'expression de la protéine RAR α .

EXEMPLE 2 : INHIBITION DE L'ANGIOGENESE TUMORALE PAR LE VEGF.

I - Introduction.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'un des plus puissants facteurs angiogéniques

identifiés. Ces facteurs sont surexprimés dans de nombreuses situations d'hypervascularisation pathologiques et notamment dans le développement tumoral. L'inhibition de cette angiogénèse permet de bloquer la croissance tumorale. Notre procédé a pour but d'inhiber l'angiogénèse tumorale en bloquant l'expression de l'un de ces facteurs angiogéniques et dans cet exemple celui du VEGF par les cellules tumorales.

II - Préparation et administration des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides RNA, complémentaires d'une région de la séquence codante du VEGF humain, conservée chez le rat et la souris ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'

- Séquence des RNAi VEGF :

5' [AUGUGAAUGCAGACCAAAGAA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 7)

5' [UUCUUUGGUCUGCAUUCACAU] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 8)

- Séquence des RNAi contrôle :

5' [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 9)

5' [GAGAUGUGACACAUGACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 10)

Ces oligonucléotides ou des oligonucléotides contrôle, dont la séquence ne présente aucune homologie avec les séquences répertoriées dans les bases de données, ont été hybridés et transfectés en utilisant le kit polyfect (Qiagen) dans des cellules d'un fibrosarcome de rat (cJ4) ou dans les cellules humaines du carcinome prostatique LNCaP.

III - Résultats.

48h après transfection, une immunofluorescence indirecte a été réalisée pour détecter l'expression de la protéine dans les cellules. La figure 2A montre une inhibition massive de l'expression du VEGF.

Pour quantifier cet effet, un dosage du VEGF dans des cellules cJ4 transfectées en parallèle avec le RNAi contrôle ou avec le RNAi VEGF a été effectué par ELISA

(quantikine, R&D). Les cellules ont été incubées 48h avant le dosage dans un milieu contenant 1% de sérum. Le dosage a été réalisé 4 jours et 6 jours après la transfection. Dans ces conditions, la figure 2B montre une inhibition de la sécrétion de VEGF de 85% à 4 jours et de 75% à 6 jours et de 60% à 13 jours dans les cellules transfectées avec le RNAi VEGF comparé à celles transfectées avec le RNAi contrôle (figure 2B).

L'effet de l'inhibition de l'expression de VEGF par les cellules tumorales a été testé *in vivo* : 3 jours après transfection, trois groupes de 4 souris nudes femelles de 4 semaines ont été injectés en sous cutané à raison de un million de cellules par souris : Le premier groupe a été injecté avec des cellules non transfectées, le second avec des cellules transfectées par le RNAi contrôle, le troisième par des cellules transfectées avec le RNAi VEGF. Aucune sélection des cellules transfectées n'a été effectuée avant l'injection.

La croissance tumorale a été suivie en mesurant le volume des tumeurs à intervalles réguliers (figure 2C).

Les figures 2C et 2D ne montrent aucune différence significative entre les tailles des tumeurs des groupes A et B. Une très forte réduction du volume tumoral est observée dans le groupe C. L'aspect des tumeurs, beaucoup plus blanches dans le groupe C (Fig 2D) traduit une diminution marquée de la vascularisation tumorale. Après sacrifice des animaux, au jour 12 après l'injection, les tumeurs ont été disséquées, fixées et une immunodétection du VEGF réalisée sur des coupes de ces tumeurs. On observe une très forte réduction de l'expression du VEGF dans les tumeurs du groupe C en comparaison avec celles du groupe B (Figure 2E).

Dans une autre expérience, des tumeurs ont été induites chez des souris nudes males par injection de cellules du carcinome prostatique LNCaP. 40 jours après

injection, le volume des tumeurs ayant atteint 1 à 1,5cm³, les souris ont été divisées en deux groupes. Le premier groupe (4 souris) a reçu une injection intraveineuse dans la veine de la queue de 2 microgrammes de siRNA contrôle dans 100µl de PBS. Le second groupe a reçu une dose équivalente de siRNA VEGF dans les mêmes conditions. On observe que le siRNA VEGF, mais pas le siRNA contrôle, induit un arrêt transitoire de la croissance tumorale. (figure 4D).

EXEMPLE 3: INHIBITION DE LA REPONSE HYPOXIQUE.

I - Introduction.

Certaines tumeurs sont capables de se développer dans des conditions de forte anoxie. On observe très fréquemment dans les tumeurs des régions très peu vascularisées. Cette faible sensibilité à l'hypoxie a deux conséquences : d'une part un traitement anti-angiogénique a peu de chances d'être efficace sur ces tumeurs ou ces sous populations tumorales. D'autre part, cette faible vascularisation rend difficile la délivrance de molécules thérapeutiques. Le facteur de transcription Hif1 α régule l'activité de plus de 100 gènes permettant la réponse hypoxique. L'inhibition de ce facteur de transcription dans les tumeurs hypoxiques a pour but de bloquer leur croissance.

II - Préparation des oligonucléotides.

- RNAi Hif1 α

5' [CAUGUGACCAUGAGGAAAUGA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 11)

5' [UCAUUUCCUCAUGGUCACAUG] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 12)

- RNAi contrôle

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 13)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] RNA-TT [DNA] (SEQ ID NO. 14)

III - Résultats.

Le promoteur du VEGF contient un élément de réponse au facteur de transcription Hif1 α . Pour tester in

vitro l'effet d'un RNAi dirigé contre Hif1 α , nous avons transfecté des cellules cJ4 avec un vecteur reporter VEGF-luciférase, seul ou en association avec un RNAi Hif1 α ou contrôle.

24h après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en milieu sans sérum, additionné ou non de chlorure de Cobalt 100 μ M afin de produire des conditions hypoxiques puis l'activité luciférase a été mesurée.

La figure 3 montre une inhibition complète de l'induction de la réponse du promoteur VEGF à l'hypoxie a été observée lorsque les cellules sont transfectées avec le RNAi Hif1 α mais pas avec le RNAi contrôle.

EXEMPLE 4 : inhibition des formes sauvages ou mutantes des récepteurs des androgènes dans les carcinomes prostatiques.

I - Introduction.

Les carcinomes prostatiques sont la deuxième cause de mortalité par cancer pour les hommes dans les pays industrialisés. En France, ils sont la cause de plus de 9500 morts par an. Les cellules épithéliales prostatiques sont dépendantes des androgènes pour leur croissance. Les carcinomes prostatiques sont initialement androgéno-dépendants. Une castration chimique permet dans un premier temps de bloquer la croissance du carcinome. Cependant dans tous les cas, ces carcinomes deviennent androgéno-indépendants et leur pronostic est alors très pessimiste. Cette androgéno-indépendance est due suivant les individus le plus souvent à une mutation du récepteur (lui conférant par exemple une réponse aux oestrogènes ou aux glucocorticoïdes) ou à une amplification du récepteur.

II - Préparation des oligonucléotides.

Deux oligonucléotides ARN, complémentaires d'une région de la séquence codante du récepteur androgène

(AR) non muté humain, ont été synthétisés. Deux déoxynucléotides (TT) ont été ajoutés en 3'. Dans d'autres expériences, des siRNA, dénommés LNCaP, reconnaissant spécifiquement la mutation du récepteur des androgènes (T877A) dans les cellules de carcinome prostatique humain LNCaP ont été utilisés.

- AR :

5' [GACUCAGCUGCCCCAUCCACG] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.15)

5' [CGUGGAUGGGGCAGCUGAGUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.16)

- Contrôle :

5' [GAUAGCAAUGACGAAUGCGUA] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.17)

5' [UACGCAUUCGUCAUUGCUAUC] ARN-TT [ADN] (SEQ ID NO.18)

- LNCap :

5' [GCAUCAGUUCGCUUUUGAC] ARN -TT [ADN] (SEQ ID NO.19)

5' [GUCAAAAGCGAACUGAUGC] ARN -TT [ADN] (SEQ ID NO.20)

Plusieurs sous-clones de la lignée de carcinome prostatique humaine LNCaP ont été utilisés dans cette étude. La lignée originale, LNCaP, est androgéno-dépendante. Les cellules LN70, obtenues par passages répétés de la lignée LNCaP in vitro, ont une diminution de leur réponse aux androgènes. Le clone LNS5, obtenu après passage des cellules chez l'animal, est androgéno-résistant.

III - Résultats.

Des cellules LNCaP ont été transfectées *in vitro* avec des siRNA AR ou des siRNA contrôle en utilisant l'agent de transfection polyfect (qiagen). 48h après transfection, les cellules ont été détachées de leur support. La moitié des cellules a été utilisée pour réaliser une détection par western blot du récepteur des androgènes, l'autre moitié a été remise en culture. Le récepteur des androgènes (bande à 110 kDa) n'est plus détectable par western dans les cellules transfectées par le siRNA AR (Figure 4A). Les cellules transfectées par le

siRNA remises en culture se sont avérées incapables de poursuivre leur croissance, contrairement aux cellules transfectées par le siRNA contrôle.

Le niveau de réponse aux androgènes a été mesuré en transfectant différents clones cellulaires de la lignée LNCaP avec un vecteur rapporteur plaçant la séquence codante de la luciférase en aval d'un promoteur minimal flanqué de 4 répétitions de l'élément de réponse aux androgènes (4xARE). Après transfection, les cellules ont été incubées pendant 18h en absence de sérum et en présence ou en absence d'un analogue métaboliquement stable de la dihydro testostérone, le R1881 (NEN). Le rapport des activités luciférases dans ces deux conditions permet de mesurer le niveau de réponse aux androgènes du vecteur reporter.

Nous avons mesuré l'effet de la cotransfection dans ces cellules du RNAi contrôle ou du RNAi AR sur la réponse aux androgènes des différents clones de la lignée LNCaP.

La figure 4B montre une inhibition complète de la réponse aux androgènes dans les deux clones sensibles aux androgènes : LNCaP et LNCaP p70. Cette méthode ne permet pas de mesurer la réponse du clone LNS5, androgéno-résistant, au traitement par le RNAi AR.

Le récepteur des androgènes présent dans la lignée LNCaP est porteur d'une mutation. Nous avons utilisé deux siRNA différents pour inhiber sa synthèse, le siRNA AR précédemment utilisé et le siRNA LNCaP reconnaissant spécifiquement la mutation LNCaP. La réponse aux androgènes a été mesurée comme dans l'expérience 4B (Figure 4C).

Pour étudier l'effet de l'inhibition de l'expression du récepteur des androgènes sur la croissance tumorale in vivo des cellules de carcinome prostatique, des cellules du carcinome LNCaP, transfectées par un siRNA contrôle (groupe A) ou AR (groupe B) ont été injectées en

sous cutané à des souris nudes males. La croissance tumorale a été suivie à intervalles réguliers. On observe que les tumeurs des animaux du groupe B ont démarré plus tardivement que celles du groupe A et que le volume des tumeurs du groupe B au 48e jour est nettement plus petit que celui des tumeurs du groupe A (Figure 4D).

Dans une autre expérience, des cellules LNCaP ont été injectées chez des souris nudes males. Lorsque, au 34e jour, les tumeurs ont atteint un volume compris entre 1,2 et 1,5 cm³, les souris ont reçu par voie intrapéritonéale une injection de 2µg de siRNA contrôle ou AR dans 100µl de PBS. Cette injection a été répétée au 40e jour. On observe que l'administration de siRNA AR entraîne un ralentissement de la croissance tumorale (Figure 4E).

EXEMPLE 5 : Inhibition des formes sauvages ou mutantes de la protéine p53.

I - Préparation des oligonucléotides.

Les trois siRNAs dont la séquence est indiquée ci-dessous ont été préparés, l'un dirigé contre la forme sauvage de la p53, et l'autre dirigé contre la forme mutée exprimée chez un patient et ayant donné lieu à l'établissement d'une lignée.

Cette mutation correspond à l'une des trois observées le plus fréquemment dans les tumeurs humaines.

- p53 sauvage :

Sense: [GCAUGAACCGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.21)

Anti: [AUGGGCCUCCGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.22)

- p53 MT1 (r248w) :

Sense: [GCAUGAACUGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.23)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.24)

- p53 MT2 (r248w) :

Sense: [UCAUGAACUGGAGGCCCAU] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.25)

Anti: [AUGGGCCUCCAGUUCAUGA] ARN [TT] ADN (SEQ ID NO.26)

Les nucléotides soulignés dans la p53 sauvage sont ceux qui sont mutés dans la forme mutante et qui sont en italique dans les séquences des formes mutées de la p53 mutée (p53 MT1 et MT2). Les bases en gras ci-dessus sont des mutations qui ont été introduites pour augmenter la spécificité.

II - Résultats.

Comme montré sur la figure 5B, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT) ou mutée (mt). Les siRNAs (en dose croissante : 0, 125 ng, 250 ng, 500 ng et 1000 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1 et MT2), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53.

Comme montré sur la figure 5C, les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (mt) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT1), ou un siRNA irrelevante (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot (ib : immunoblot) avec un anticorps dirigé contre la p53 (D01, Santa Cruz), ou l'actine cellulaire (Sigma) pour contrôler la quantité de protéines utilisée dans le test.

Comme montré sur la figure 5D, des cellules U2OS (ostéosarcome humain exprimant une forme sauvage de la p53) ont été transfectées de façon stable soit par un vecteur exprimant une forme mutante de la P53 (R248W) soit par le vecteur vide correspondant (pCDNA3). Ces lignées ont

été transfectées par les siRNA indiqués et l'expression des protéines indiquées a été détectée par western blot.

Dans tous les cas, le siRNA dirigé contre la forme mutée de la protéine inhibe la forme mutée et le siRNA dirigé contre la forme sauvage inhibe la forme sauvage. De plus, il n'y a pas de « réaction croisée », puisque le siRNA dirigé contre la forme sauvage n'a pas d'effet sur la forme mutée et réciproquement. Il faut noter que l'expression du mutant stabilise la protéine sauvage lorsqu'elle est co-exprimée. En conséquence, l'inhibition du mutant ramène, par cet effet indirect, la forme sauvage à son niveau de base, sans qu'il n'y ait inhibition de l'expression de la protéine.

Comme montré sur la figure 5E, les cellules utilisées dans la figure 5D ont été transfectées par les siRNA indiqués. Les cellules ont ensuite été soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. La Figure 5E montre l'analyse du cycle cellulaire de ces cellules par incorporation de Iodure de propidium et analyse au FACS. Les cellules non transfectées avec la forme mutante, et donc n'exprimant que la forme sauvage (cellules PCDNA) montrent un fort pourcentage d'arrêt en G1 en présence de doxorubicine. Le traitement de ces cellules par le siRNA sauvage, en diminuant la p53 sauvage, réduit cet arrêt en G1. Les cellules qui expriment la forme mutée et sauvage (R248W) s'arrêtent peu en G1 en présence de doxorubicine, montrant que la forme mutée inhibe l'activité de la forme sauvage. Quand ces cellules sont traitées avec le siRNA mt1, elles récupèrent une capacité normale (à comparer avec les contrôles PCDNA non traitées) de s'arrêter en G1, montrant la restauration de l'activité p53 sauvage dans ces cellules.

Comme montré sur les figures 5 F, G, H, les cellules MDA 087 (provenant d'un patient atteint d'un syndrome de Li Fraumeni et exprimant le mutant R248W) ont

été transfectées avec un siRNA dirigé contre la forme mutante (MT1) de la p53, ou encore avec un siRNA irrelevant (C) (1,6 µg). L'expression de la P53 a été détectée dans ces cellules par western blot (Figure 5F), les ARN messagers ont été mesurés par PCR quantitative (Light
5 cycler, Roche) (Figure 5G) ou immunofluorescence (Figure 5H).

Les cellules MDA 087 ont été transfectées avec un siRNA reconnaissant la forme sauvage (WT) ou la forme
10 mutée de la p53 (mt1) ou encore par un siRNA contrôle puis soumises à un stress génotoxique par traitement à la doxorubicine (200 ng/ml) pendant 24h. L'expression de la forme mutante de la p53 a été détectée par western blot dans les cellules. On observe que les cellules ayant reçu
15 le siRNA mt1 ne sont pas capables de stabiliser la p53 en réponse à la dauxorubicine (Figure 5I).

La figure 5J montre l'effet des siRNA mt1 et mt2 dans des cellules qui expriment les formes sauvages et mutées de la p53. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment
20 pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par un vecteur reporter comportant le gène de la luciférase sous contrôle d'un élément de réponse à la p53 et des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme
25 indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (mt1, mt2), ou un siRNA irrelevant (C) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après et analysées pour l'expression de la luciférase. La p53 sauvage seule
30 active le vecteur reporter, et la co-expression de la forme mutante inhibe cette activité. La co-transfection du siRNA sauvage inhibe l'expression de la protéine sauvage et donc l'activation résiduelle du gène reporter. La co-transfection des siRNAs mt1 ou mt2, au contraire, restaure
35 cette activation en bloquant sélectivement l'expression de

la forme mutée et en empêchant l'effet de transdominant négatif qu'elle exerce sur la forme p53 sauvage.

La figure 5K montre un résultat similaire sur l'expression d'une des cibles de la p53, la protéine inhibitrice de la prolifération cellulaire p21, dans des cellules traitées comme dans la figure 5F. L'expression de la p21, détectée par western blot est activée par la p53 sauvage et inhibée lorsque le mutant est co-exprimé. Cette inhibition est levée en présence du siRNA mt1.

EXEMPLE 6 : Inhibition de la protéine virale E6.

I - Préparation des oligonucléotides.

Un siRNA dirigé contre la protéine E6 de HPV a également été préparé. Il répond à la séquence suivante :

- HPV-16-S2

Sens: 5' [CCACAGUUAUGCACAGAGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.27)

Anti: 5' [GCUCUGUGCAUAACUUGG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.28)

II - Résultats.

Comme montré sur la figure 6B, des cellules CasKi et SiHA, exprimant toutes deux la protéine E6 de HPV ont été transfectées avec les siRNA indiqués, traitées ou non comme indiqué par la doxorubicine et analysées par western blot en utilisant les anticorps indiqués. Le traitement des cellules par le siRNA E6 induit une augmentation de l'expression de P53. Cette expression de p53 se traduit par une augmentation de l'expression de la protéine p21.

Comme montré sur la figure 6C, le cycle cellulaire de cellules SiHA traitées comme dans la figure 6B a été analysé par FACS. La figure représente une expérience caractéristique. On observe une augmentation de cellules en phase G1 (Figure 6D) dans les cellules traitées par le siRNA E6, augmentation qui est également observée dans ces cellules lorsqu'elles sont traitées par la doxorubicine.

EXEMPLE 7 : Effet des oligonucléotides ARN/ARN
et des hybrides ADN/ARN.

I - Introduction.

5 L'invention envisage l'utilisation
d'oligonucléotides hybrides ADN/ARN comme alternative aux
oligonucléotides ARN/ARN pour inhiber spécifiquement
l'expression d'un gène. Dans le cas des hybrides ADN/ARN,
le brin sens est préférentiellement de nature ADN et le
10 brin anti-sens de nature ARN. Les autres aspects ayant
trait notamment à la taille des oligonucléotides, à la
nature des extrémités 3' et au mode de synthèse sont les
mêmes que pour les oligonucléotides ARN/ARN. Les
applications de ces hybrides ADN/ARN sont identiques à
15 celles précédemment décrites pour les siRNA ARN/ARN,
notamment en ce qui concerne les applications
thérapeutiques, à visées diagnostic ou de validation de
gènes. Les doses d'oligonucléotides employées pour obtenir
les mêmes effets avec les hybrides ADN/ARN et les ARN/ARN
20 peuvent cependant être différentes

II - Préparation des oligonucléotides.

Le brin sens est celui dont la séquence est
identique à celle de l'ARN messager. Le brin antisens est
le brin complémentaire du brin sens. Par convention, dans
25 un duplexe, la nature des brins est indiquée dans l'ordre
sens/antisens. Ainsi par exemple, un hybride ADN/ARN, noté
D/R est un oligonucléotide dont le brin sens est de nature
ADN et le brin antisens, est de nature ARN et de séquence
complémentaire de l'ARN messager.

30 Dans les expériences décrites, les
oligonucléotides dont la séquence est indiquée ci-dessous
ont été utilisés.

- Pour la GFP :

GFP :

35 Sens : [GCAAGCTGACCCTGAAGTTCAT]ADN (SEQ ID NO.29)

Antisens : [GAACUUCAGGGUCAGCUUGCCG]ARN (SEQ ID NO.30)

Contrôle GFP :

Sens : [CAUGUCAUGUGUCACAUCUC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.31)

Antisens : [GAGAUGUGACACAUGACAUG]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.32)

5 - Pour le LNCaP : Les bases soulignées ci-dessous correspondant à la mutation du récepteur des androgènes exprimée dans les cellules du carcinome prostatique humain (LNCap).

LNCaP :

10 Sens :

[GCATCAGTTCGCTTTTGACTT]ADN (SEQ ID NO.33)

[GCAUCAGUUCGCUUUUGAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.34)

Antisens :

[GTCAAAGCGAACTGATGCTT]ADN (SEQ ID NO.35)

15 [GUCAAAGCGAACUGAUGC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.36)

Contrôle LNCaP :

Sens :

[GUUCGGUCUGCUUACACUA]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.37)

Antisens :

20 [UAGUGUAAGCAGACCGAAC]ARN-TT[ADN] (SEQ ID NO.38)

- Pour la P53 :

Les brins ADN des hybrides notés H1 comportent des bases ARN (U, soulignées).

La mutation présente dans les oligonucléotides
25 MT1 est indiquée en italique.

WT :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.39)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.40)

wt H1 D/R :

30 Sens: 5' [GCAUGAAACCGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.41)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.42)

wt H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.43)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.44)

35 wt H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAACCGGAGGCCCATTT]ADN (SEQ ID NO.45)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCGGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.46)

wt H2 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACCGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.47)

5 Anti: 5' ATGGGCCUTCCGGTTCATGCTT]ADN (SEQ ID NO.48)

Mt1 (r248w) ** :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.49)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.50)

Mt1 H1 D/R :

10 Sens : 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAUTT]ADN (SEQ ID NO.51)

Anti : 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.52)

Mt1 H1 R/D :

Sens: 5' [GCAUGAACUGGAGGCCCAU]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.53)

Anti: 5' AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.54)

15 Mt1 H2 D/R :

Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCATTT] ADN (SEQ ID NO.55)

Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGC]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.56)

Mt1 H2 R/D :

Sens: 5' [GCATGAAC TGGAGGCCCAT]ARN[TT]ADN (SEQ ID NO.57)

20 Anti: 5' [AUGGGCCUCCAGUUCAUGCTT]ADN (SEQ ID NO.58)

II - Résultats.

1) Inhibition de la GFP (Green Fluorescent Protein) par les hybrides ADN/ARN.

25 Les siRNAs contrôle (R/R) ou GFP (D/R) en doses croissantes ont été introduits par transfection en utilisant le kit Polyfect dans les myoblastes de souris C2C12, en même temps qu'un vecteur d'expression de la GFP. Le niveau de GFP a été suivi par Western Blot (Figure 7A) et par mesure directe de la fluorescence émise par la GFP à

30 l'aide d'un fluorimètre (Figure 7B). On observe une forte inhibition (jusqu'à 80%) de l'expression de la GFP par les siRNA hybrides ADN/ARN.

2) Inhibition du récepteur des androgènes par les hybrides ADN/ARN.

Les cellules LNCaP ont été transfectées avec un vecteur reporteur mettant la luciférase sous le contrôle d'un promoteur contenant 4 éléments de réponse au récepteur des androgènes. 24h plus tard, Les siRNA R/R, D/R ou R/D indiqués sur la figure ont été transfectés par l'agent de transfection Transit-tKO (Mirus) à raison de 250ng de chaque double brin pour 80000 cellules. Les cellules ont été incubées en milieu complet contenant des androgènes et l'activité luciférase, normalisée par rapport à la quantité de protéines de chaque échantillon, a été mesurée 24h plus tard (Figure 7C). Les hybrides R/D n'ont pas montré d'activité inhibitrice dans cette expérience. Les hybrides LNCaP D/R inhibent aussi efficacement que les siRNA R/R le récepteur des androgènes.

3) Inhibition de la p53 par les hybrides ADN/ARN.

La figure 7D montre que les hybrides H1 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine) par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Un vecteur CMV-GFP a été transfecté également comme contrôle interne. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevant (CTRL) ont été transfectés en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz), ou la GFP (Santa-Cruz) pour contrôler l'efficacité de transfection. Note : l'expression de la forme mutée de la protéine stabilise la forme sauvage.

La figure 7E montre que les hybrides H2 D/R sont aussi efficaces que les R/R pour inhiber l'expression des gènes. Les cellules H1299-NCI, qui n'expriment pas la p53, ont été transfectées (en utilisant la lipofectamine)

par des vecteurs d'expression (400 ng) de la p53 sauvage (WT), mutée (MT) ou un mélange des deux (WT+MT), comme indiqué. Les siRNAs (400 ng) dirigés contre la forme sauvage (WT), la forme mutée (MT), ou un siRNA irrelevnant (C) ont été transfectées en même temps. Les cellules ont été collectées 24 heures après, et analysées par Western blot avec un anticorps dirigé contre la p53 (DO1, Santa Cruz).

EXEMPLE 8 : Administration *in vivo* de siRNA par différentes voies.

Des cellules tumorales exprimant la luciférase de façon stable ont été injectées en sous cutané à des souris nudes (1 million de cellules dans le flanc droit). Au 8e jour de la croissance tumorale, les tumeurs ayant un volume moyen de 200 mm³ ont été injectées soit avec des siRNA contrôles (séquence mélangée de HIF1 alpha, voir exemple 3) soit avec un siRNA dirigé contre la luciférase. Les siRNA contrôles (3 µg/souris) ont été injectés dans un volume de 50µl de PBS par voie sous cutanée dans le flanc de l'animal.

Les siRNA Luciférase ont été injectés à raison de 3µg/souris (3 animaux dans chaque groupe) dans 50 µl de PBS par voie sous cutanée (sc), ou par voie intrapéritonéale (ip) ou par voie intra-veineuse(iv) (veine de la queue) ou par voie intratumorale (it). Dans ce dernier cas, les siRNA luciferase (3µg/souris) ont été dilués dans 20µl de PBS seulement.

Trois jours après l'injection des siRNA, les animaux ont été sacrifiés, les tumeurs ont été prélevées, homogénéisées à l'aide d'un broyeur polytron. Sur les homogénats, un dosage de protéines et une mesure de l'activité luciférase dans un luminimètre ont été réalisés.

Les résultats représentés à la figure 8 montrent l'activité luciférase rapportée à la quantité de protéine.

Annexe A(1)

Tableau 2

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
APL (acute promyelocytic leukaemia)	PML-RARalpha	t(15;17)(q22;q21)	De The et al. <i>Cell</i> 1991, 66:675
	PLZF-RARalpha	t(11;17)(q23;q21)	Chen Z et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:1161
	NPM-RARalpha	t(5;17)(q32;q12)	Redner RL et al. <i>Blood</i> 1996, 87:882
	NuMA-RARalpha	t(5;17)(q13;q21)	Wells RA et al. <i>Leukemia</i> 1996, 10:735
	STAT5beta/RARalpha		Arnould C et al. <i>Hum. Mol. Genet.</i> 1999, 8:1741
ALL (acute lymphoblastic leukaemia)	TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993, 90:7884-8
	BCR/ABL	t(9;22)(q34;q11)	
	MLL/AF4	t(4;11)(q21;q23)	
	ALL-translocation	t(12;21)(q12;q22)	
	CALM/AF10	t(10;11)(p12-p13;q14-q21)	
AML (acute myeloid leukemia)	ALL1/AF4	t(4;11)	Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:4804
	E2A/HLF	t(17;19)(q22;p13)	Janssen JW et al. <i>Blood</i> 1994, 84:3835
			Hunger SP et al. <i>Genes Dev</i> 1992, 6:1608
	TLS/FUS-ERG	t(16;21)(p11;q22) AML(M7)	Ichikawa H et al. <i>Cancer Res</i> 1994, 54:2865
	MLL-AF10	t(10;11)(p12-p13;q23)	Borkhardt A et al. <i>Leukemia</i> 1995, 9:1796
	MLL-AB11	t(10;11)	Shibuya et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 2001, 32:1
	HLXB9-ETV6	t(7;12)(q36;p13)	Beverloo et al. <i>Cancer Res</i> 2001, 61:5374
	MLL-ELL	t(11;19)(q23;p13.1)	Rubnitz JE et al. <i>Blood</i> 1996, 87:4804
	CBFbeta/MYH11	inv[16]	Tobal K et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 91:104
	AML1-MTG8	t(8;21)	Miyoshi et al. <i>EMBO J</i> 1993, 12:2715
	TEL-TRKC	t(12;15)(p13;q25)	Eguchi et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355
	AML1/ETO	t(8;21)	Kusec R et al. <i>Leukemia</i> , 1994, 8:735
	CALM/AF10	t(10;11)(p12-p13;q14-q21)	Dreyling MH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:4804
	ETV6-BTL	t(4;12)(q11-q12;p13).	Cools et al. <i>Blood</i> 1999, 94:1820
	CBFbeta-SMMHC	inv(16)(p13;q22)	Wijmenga C et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:1630
	FUS/ERG	t(16;21)(p11;q22)	Panagopoulos I et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 1994, 11:256
	DEK/CAN	t(6;9)(p23;q34).	on Lindern M et al. <i>Mol Cell Biol</i> , 1992, 12:1687
	MLL-AF9	t(9;11)(p22;q23)	Super HJ et al. <i>Blood</i> , 1995, 85:855
	MLL-ENL	(11q23)	Schreiner SA et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:1525
	MLL-AF4	t(4;11)(q21;q23)	Domer PH et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1993, 90:7884
	MLL-AF6	t(6;11)(q27;q23)	Tanabe S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 15:206
	MLL-AF17	t(11;17)(q23;q21)	Prasad R et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1994, 91:8107
	MLL-AFX	t(X;11)(q13;q23).	
	MLL-AF1p		
	MLL-AF1q	t(1;11)(q21;q23)	

Annexe A(2)

Tableau 2

Maladie	Protéine de fusion	Translocation chromosomique	références
	MLL self MLL-CBP AML1-ETO	t(11;16)(q23;p13) t(8;21)	Borkhardt A et al. <i>Oncogene</i> 1997, 14:195 So CW et al. <i>Leukemia</i> 2000, 14:594 Busson-Le Coniat M et al. <i>Leukemia</i> 1999, 13:302 So CW et al. <i>Cancer Res</i> 1997, 57:117 Taki T et al. <i>Blood</i> 1997, 89:3945 Erickson P et al. <i>Blood</i> 1992, 80:1825
MDS/AML (myelodysplasia/acute myeloid leukemia)	NPM-MLF1	t(3;5)(q25.1;q34)	Yoneda-Kato N et al. <i>Oncogene</i> 1996, 12:265
CML (chronic myelogenous leukemia)	Bcr-Abl/p210 AML1-MDS1-EV11 (AME)	t(3;21)(q26;q22)	Ben-Neriah Y et al. <i>Science</i> 1986, 233:212 Fears S et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1996, 93:1642
BpALL (cell acute lymphoblastic leukemia)	TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	Golub TR et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 1995, 92:4917
MPD (myeloproliferative disease)	TEL-JAK2 TEL-PDGFBetaR TEL-TRKC	t(9;12)(p24;q13) t(5;12)(q33;p13) t(12;15)(p13;q25)	Lacronique et al. <i>Science</i> 1997, 278:1309 Jousset C et al. <i>EMBO J</i> , 1997, 16:69 Eguch et al. <i>Blood</i> , 1999, 93:1355
CMML (chronic myelomonocytic leukemia)	involving PDGFBetaR HPI1/PDGFBetaR TEL/PDGFBetaR	t(5;17)(q33;p13) t(5;7)(q33;q11.2) t(5;12)(q33;p13)	Magnusson et al. <i>Blood</i> 2001 98:2518 Ross TS et al. <i>Blood</i> 1998, 91:4419 Tomasson MH et al. <i>Blood</i> 1999, 93:1707
MALT (gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma)	API2-MALT1	t(11;18)(q21;q21)	Motegi M et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:807
ALCL (anaplastic large cell lymphoma)	NPM-ALK SU-DHL-1 AT1C-ALK ALK-related translocation	t(2;5)(p23;q35) t(2;5) inv(2)(p23q35) t(2;17)(p23;q25)	Waggott W et al. <i>Br J Haematol</i> 1995, 89:905 Siminovitch KA et al. <i>Blood</i> 1986, 67:391 Colleoni GW et al. <i>Am J Pathol</i> 2000, 156:781 Maes et al. <i>Am J Pathol</i> 2001, 158:2185
MPD (myeloproliferative disease)	NUP98-HOXA9	t(7;11)(p15;p15)	Nakamura T et al. <i>Nat Genet</i> 1996, 12:154

Tableau 2
Annexe A(3)

APP (amyloid precursor protein) in sporadic Alzheimer's disease (AD) or Down's syndrome	APP+1 (38-kDa)			Hersberger et al. <i>J Neurochem</i> 2001 76(5):1308-14
primary pleural monophasic synovial sarcomas (SS)	SYT-SSX1 SYT-SSX2	t(X;18)(p11.2;q11.2) t(X;18)(p11.2;q11.2)		Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333 Crew AJ et al. <i>EMBO J</i> 1995,14:2333
Dermatofibrosarcoma protuberans (DP)	COL1A1/PDGFB rearrangement	t(17;22)		O'Brien KP et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1998, 23:187
ARMS (pediatric alveolar rhabdomyosarcoma)	EWS-FLI1	t(11;22)(q24;q12)		Athale et al. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 2001, 23:99
ESFT (Ewing sarcoma family of tumors)	EWS-ERG PAX3-FKHR PAX7-FKHR	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)		Sorensen PH et al. <i>Nat Genet</i> 1994, 6:146 Fredericks WJ et al. <i>Mol Cell Biol</i> 1995,15:1522
DSRCT (desmoplastic small round cell tumors)	EWS-WTI EWS/Flt-1	t(11;22)(p13;q12) t(11;22)(q24;q12)		Barr FG et al. <i>Hum Mol Genet</i> 1996, 5:15 Benjamin et al. <i>Med Pediatr Oncol</i> 1996 27(5):434-9 Fidellia-Lambert et al. <i>Hum Pathol</i> 1999, 30:78
MM (multiple myeloma)	IGH-MMSET	t(4;14)(p16.3;q32)		Malgeri et al. <i>Cancer Res</i> 2000 60:4058
MPD (stem cell myeloproliferative disorder)	FGFR1-CEP110	t(8;9)(p12;q33)		Guasch et al. <i>Blood</i> 2000 95:1788
Ewing sarcoma (ES)-peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET)	EWS-FEV EWS-FLI1 EWS-ERG	t(2;22)(q13;q22)t(3;18)(p21;q23) t(11;22;14)(q24;q12;q11) t(21;22)(q22;q12)		Llombart-Bosch et al. <i>Diagn Mol Pathol</i> 2000, 9:137 Bonin G et al. <i>Cancer Res</i> 1993, 53:3655 Sorensen PH et al. <i>Nat Genet.</i> 1994, 6:146
MLS (myxoid liposarcomas)	ETV6/CBFA2 FUS/CHOP EWS/CHOP	t(12;21)(p12;q22) t(12;16)(q13;p11) t(12;22;20)(q13;q12;q11)		Fears S et al. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> 1996, 17:127 Rabbitts TH et al. <i>Nat Genet</i> 1993, 4:175 Zinszner H et al. <i>Genes Dev</i> 1994, 8:2513

Annexe B(1)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
248	G->A	129	C->A	189	C->G	217	Stop at 219	202	Ins
248	C->T	281	A->G	290	G->T	239	Stop at 259	247	Ins
282	C->T	293	Fr.	136	Stop at 169	187	G->C	171	Ins
175	G->A	157	DEL	201	Stop at 208	273	Stop at 343	203	Ins
196	C->T	161	C->A	275	Stop at 344	182	C->T	290	Stop at 303
213	G->A	195	A->T	132	Stop at 148	263	Stop at 344	233	del
234	T->C	197	G->C	176	Stop at 180	307	Stop at 344	210	Stop at 244
237	T->G	342	Fr.	191	del	261	Stop at 344	201	G->A
244	G->T	135	G->C	218	G->A	285	Stop at 344	92	Ins
256	A->G	145	T->A	234	T->A	159	G->A	44	Fr.
259	A->G	276	G->C	136	C->A	168	C->T	109	ins
					G->C/G-				G->A/G-
260	T->G	173	G->T	245	>A	230	C->T	279	>A
245	G->T	270	T->G	126	Stop at 148	228	A->C	168	Stop at 170
278	C->T	158	G->C	259	G->C	230	C->A	153	Stop at 178
134	T->A	152	Fr.	171	G->C	287	Stop at 300	247	C->A
194	C->T	132	G->T	197	T->A	269	Stop at 343	272	Stop at 305
273	G->A	288	A->C	236	T->G	227	Stop at 227	137	Stop at 169
309	C->T	247	A->T	239	C->A	231	Stop at 238	148	Stop at 180
274	T->A	273	G->C	288	A->T	275	G->C	157	Stop at 180
156	G->C	283	G->C	161	Fr.	142	T->C	191	Stop at 208
245	G->A	109	Fr.	164	Fr.	312	C->G	243	Stop at 260
193	A->G	174	G->C	142	Stop at 148	282	C->G/G->C	251	C->A
229	T->A	300	C->G	240	A->C	235	Stop at 244	242	C->A
237	G->A	205	A->G	137	T->C	156	Stop at 179	244	C->A
277	G->T	224	G->T	100	G->A	207	A->G	239	C->G
194	T->G	168	A->T	106	C->G	179	Stop at 246	142	T->A
242	G->C	167	Fr.	215	A->G	210	Stop at 214	248	C->A
246	G->C	136	C->G	246	Fr.	315	T->C	177	Stop at 246
68	G->T	164	A->C	117	G->A	229	Stop at 229	296	Fr.
147	T->A	179	C->G	271	Stop at 344	167	A->C	303	C->T
151	C->A	187	G->T	324	T->G	256	Stop at 343	140	C->A
209	A->T	201	Stop at 246	346	Fr.	176	Stop at 176	268	C->T
213	C->T	213	C->A	174	Stop at 246	309	Stop at 336	254	A->C
214	A->G	238	G->T	170	Stop at 177	270	Stop at 344	291	G->A
			T->G/C-						
248	G->T	113	>T	234	T->G	129	G->A	139	Stop at 148
266	G->T	143	G->T	354	A->G	46	Stop at 50	251	A->G
273	C->T	160	G->T	259	Stop at 344	160	T->G	221	Stop at 224
273	G->T	198	G->T	319	Stop at 344	56	A->T	237	A->T/G->T
282	C->G	203	G->T	332	Ins	74	Stop at 144	234	Stop at 234
334	G->T	238	T->A	340	Ins	118	A->G	215	T->A
342	C->T	272	G->C	177	del	257	del	191	T->A
132	A->C	276	Ins	179	T->A	192	G->T	290	C->A
249	G->C	277	T->G	190	Stop at 246	294	G->T/G->C	60	A->T
280	G->A	302	G->T	254	Ins	240	del	93	C->A
285	G->A	131	C->G	194	C->A	306	G->T	143	T->C/G->C
							C->G/G-		
241	C->T	168	A->G	172	T->A	175	>A	319	G->T
					G->T/T-				
249	G->T	258	G->T	173	>G	246	Stop at 261	110	Stop at 122
158	G->A	278	C->A	261	T->C	279	Stop at 305	190	T->G
163	T->C	285	G->C	266	A->G	146	T->G/G->T	192	C->G
176	G->A	287	G->A	199	Fr.	154	Stop at 169	126	T->G/A->G

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
206	Fr.	294	Fr.	236	C->G	132	del	273	Stop at 305
234	A->G	236	Fr.	168	C->G	175	Stop at 175	266	Stop at 344
238	G->A	301	Ins	201	G->C	152	Stop at 165	64	Stop at 122
254	A->G/T->A	228	A->G	203	Stop at 208 C->A/C->G	260	Stop at 262	103	C->A
287	G->T	175	Fr.	250	>G	194	Stop at 246	343	A->G
143	Fr.	282	G->T	283	G->T	170	C->A	317	Stop at 344
205	A->T	152	Stop at 180	256	C->A	213	C->G	125	Stop at 148
262	Fr.	177	C->G	245	C->T	213	A->C	239	A->G/C->T
171	G->T	216	T->A	342	G->C	232	A->G	119	Fr.
126	C->G	232	T->G	243	G->A	294	G->C	162	T->G/C->G
138	Fr.	275	Stop at 305	296	A->G	240	T->A	12	C->A/C->G
223	C->T	216	G->T	68	G->C	223	C->G	247	C->G
274	G->T	137	Fr.	102	C->T	171	A->C	190	T->A
218	Fr.	251	T->G	104	G->C	328	T->G	240	T->C
246	A->G	252	Ins	117	G->C	150	C->T	315	C->T
250	Fr.	254	T->A	175	Stop at 246	252	C->A	313	C->T
143	T->C	49	G->C	138	Stop at 169	256	Stop at 342	42	G->T
173	G->A	53	G->T	215	T->G	200	Stop at 246	73	G->T
242	G->T	60	C->T	247	Stop at 262	239	del	231	C->A
190	Fr.	202	G->T	104	C->T	215	A->T	172	Stop at 173
246	T->C	204	A->G	297	A->C	147	Stop at 169	211	Stop at 214
157	G->T	265	T->A	252	T->C	276	G->A	150	Stop at 180
239	Fr.	135	T->C	276	C->T	210	A->C	145	C->A
240	A->T	147	G->A	349	A->C	182	T->C	335	C->G
238	T->C	153	C->T	173	G->A/T->G/G->T	161	G->A/C->T	285	G->A/A->G
35	Stop at 42	170	G->T	225	G->C	83	C->A	85	Stop at 122
47	C->T	260	C->T	250	del	304	Stop at 344	98	C->T
89	Fr.	255	Stop at 263	224	A->G	225	ins	113	C->T
102	Fr.	139	G->C	166	T->A	314	Stop at 344	87	Stop at 148
141	C->G	234	A->C	156	C->A	301	A->G	97	C->T
144	C->T	152	C->A	291	A->G	224	G->A	217	Stop at 246
146	G->A	170	C->T	305	A->G	112	C->G	226	G->T
158	G->T	175	G->C	306	A->T	163	C->A	278	T->A
161	G->A	240	A->G	296	C->T	299	T->A	145	C->T
164	G->T	259	G->T	267	del	251	del	133	Stop at 148
165	Ins	87	Fr.	151	Stop at 169	162	Stop at 180	136	A->C
176	C->G	142	Fr.	228	Stop at 238	44	G->T	239	A->T/C->A
191	Fr.	175	C->G	165	Stop at 180	177	C->A/C->T	245	G->A/C->A
215	G->T	126	A->G	176	C->A	236	A->C	252	T->A
217	G->T	128	T->G	192	A->G	243	T->C	244	G->A/C->A
220	A->G	128	C->T	167	Ins	137	G->A	299	Stop at 305
224	G->C	134	T->C	166	T->C	218	G->C	305	A->T/G->A
242	C->G	172	Fr.	120	A->G	277	G->C	310	A->C
259	A->T	237	T->A	150	C->A	54	Fr.	322	C->G
267	G->C	193	A->C	155	A->C	40	Ins	323	Stop at 344
291	A->T	213	Fr.	203	Stop at 246	156	Stop at 166	315	C->G
298	G->T	246	G->A	221	A->G	168	C->G/A->T	308	G->C
182	C->A	235	Fr.	50	Stop at 109	249	G->T/G->T	323	T->G
233	Stop at 239	329	Fr.	191	Stop at 243	158	C->A	201	T->A

Annexe B(3)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
173	T->C	155	A->G	205	T->C	209	G->T	190	T->C
251	A->C	7	G->C	210	Stop at 246	184	Stop at 207	278	T->C
219	Fr.	56	G->T	110	C->G	146	G->T	305	G->C
280	A->T	104	Fr.	166	C->A	250	C->A	176	del
			G->A/G->A						
126	T->A	245	>A	269	G->T	74	Stop at 122	217	T->G
132	G->C	317	C->T	155	Stop at 179	225	del	174	A->C
181	C->T	125	G->A	155	Stop at 169	253	C->A	289	C->G
184	G->T	214	Fr.	156	Stop at 169	269	INS	234	C->G
220	T->C	248	G->C	162	C->T	184	T->C	232	A->C
266	G->A	307	Ins	196	A->G	304	T->G	317	A->T
279	G->A	152	G->T	213	Stop at 246	204	A->C	132	Fr.
305	Ins	178	C->G	214	C->T	66	Stop at 145	299	Fr.
220	A->C	253	C->T	269	C->T	259	Stop at 263	158	C->G/G->T
284	A->C	270	T->C	287	A->G	263	Stop at 271	142	Stop at 169
280	G->C	281	C->A	313	C->G	280	Stop at 344	203	Stop at 207
	Stop at 231								
172	Stop at 176	216	Fr.	108	Stop at 144	237	Stop at 246	248	G->C/G->C
	Stop at 176								
174	Ins	131	Fr.	321	A->G	289	C->A	256	A->C
224	Ins	141	Ins	244	C->T	315	Stop at 344	262	Stop at 343
	Stop at 344								
251	del	140	Fr.	198	Stop at 246	312	C->T	301	Stop at 343
261	G->A	163	T->A	135	Ins	145	C->G	335	G->A
181	C->T	178	A->C	187	Stop at 246	169	G->T	179	Fr.
265	T->C	186	G->T	264	del	184	G->A	341	Stop at 344
272	C->T	208	A->T	52	C->T	364	G->A	103	C->G
136	C->T	255	Fr.	141	G->C	144	del	159	Stop at 179
281	G->T	307	G->A	167	A->G	146	Stop at 169	189	Stop at 246
316	C->T	130	T->G	84	C->T	190	C->A	274	Stop at 304
130	C->G	356	G->T	122	Stop at 169	249	A->C	149	Fr.
234	C->A	43	T->C	140	A->T	214	T->A	183	Stop at 183
368	Fr.	159	G->C	153	Ins	204	G->A	227	Stop at 245
							G->A/C->G		
301	Fr.	280	Ins	173	Fr.	242	>G	292	Stop at 343
148	Fr.	327	Fr.	186	Fr.	208	Stop at 241	178	A->G
176	G->T	87	C->A	152	C->G	158	Stop at 180	251	Stop at 343
152	C->T	156	G->T	171	A->G	217	Stop at 221	252	Stop at 263
248	C->G	158	C->G	180	G->T	262	Stop at 344	64	Fr.
255	T->G	161	G->T	202	G->A	239	Stop at 246	89	Stop at 122
271	Fr.	173	Stop at 180	227	T->G	205	Stop at 246	108	Stop at 122
274	Fr.	199	G->T	298	G->A	214	T->C	110	Ins
225	G->A	144	Fr.	303	G->A	297	ins	124	Stop at 124
176	T->A	233	Fr.	261	Ins	268	Fr.	285	del
135	Fr.	275	T->G	276	C->G	256	A->T	342	del
135	C->G	162	T->G	305	Fr.	223	C->A	313	A->T
151	C->T	178	Fr.	117	Stop at 122	26	Stop at 43	217	T->A
159	C->T	256	Fr.	155	Stop at 177	186	A->T	167	Stop at 169
179	A->G	225	Fr.	277	T->A	214	Stop at 246	278	C->T/T->C
306	C->T	148	T->A	298	A->C	245	C->A	290	Stop at 304
174	G->A	187	G->A	141	C->T	287	G->C	173	Stop at 173
			C->A/C->A						
208	Fr.	250	>A	115	T->C	96	C->T	259	C->T
126	Fr.	254	T->G	119	G->A	164	Stop at 166	288	T->A
173	del	257	T->C	120	Fr.	255	Ins	207	T->A

Annexe B(4)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
192	C->T	275	T->C	127	T->A	275	del	197	Stop at 208
			G->T/G-						
209	Fr.	216	>T	133	Fr.	284	ins	214	A->T
216	T->G	149	T->C	144	A->T	161	G->C	127	C->G
258	G->A	240	G->T	187	T->C	246	A->T/G->T	337	G->C
282	G->C	65	A->T	205	T->A	199	G->C	102	Stop at 122
308	Fr.	125	C->T	209	A->G	195	Stop at 246	187	Stop at 202
332	Fr.	166	C->T	237	A->T	275	Fr.	100	A->G
173	T->G	242	C->T	337	G->T	283	Stop at 305	140	Stop at 143
249	Fr.	263	A->C	342	G->A	233	ins	176	Stop at 179
275	G->A	139	G->T	377	C->A	127	Stop at 169	235	Ins
294	G->T	165	A->T	93	C->T	138	G->A	250	Stop at 262
316	Fr.	241	T->G	202	C->T	208	A->T/C->T	284	Stop at 305
159	C->A	255	T->A	199	Stop at 246	106	del	132	G->A
118	Ins	265	Fr.	252	C->T	245	G->C/G->T	129	C->T
277	G->A	279	Fr.	254	C->T	212	Stop at 246	210	C->T
244	G->C	241	Fr.	262	G->A	133	G->A	232	C->T
264	Fr.	151	C->G	263	A->G	124	T->C	257	C->T
	C->T/C-								
278	>T	156	Fr.	274	Stop at 344	51	Stop at 122	164	Stop at 169
177	C->T	170	A->T	293	Stop at 344	170	G->A	249	del
179	C->T	204	G->T	156	C->G	150	del	187	Fr.
281	C->T	249	A->G	157	Stop at 169	85	Stop at 143	210	Fr.
141	G->A	280	G->T	92	C->T	195	T->A	207	T->C
	Stop at								
283	344	281	A->C	201	G->T	314	Stop at 338	226	G->C
	Stop at								
136	148	94	T->A	202	Stop at 246	307	Stop at 340	168	C->G/C->G
286	G->A	153	C->A	222	C->T	67	Stop at 122	185	A->G
109	C->A	172	T->C	223	Stop at 246	255	Stop at 344	198	Stop at 208
164	A->G	173	T->A	264	Stop at 344	163	del	208	G->C
					C->A/G-				
238	G->C	296	C->G	273	>A	191	Stop at 246	331	A->C
110	G->T	284	A->G	316	C->A	255	Stop at 257	320	Stop at 336
									A->C/G-
113	T->G	135	G->T	271	Ins	262	Stop at 263	331	>A
162	C->G	31	G->A	129	Fr.	264	C->A	338	T->A
183	C->G	72	Fr.	192	Ins	348	G->T	280	Fr.
	Stop at								
287	344	91	G->A	307	G->T	232	Stop at 246	290	Fr.
152	G->A	110	Fr.	220	T->A	170	ins	297	Fr.
138	C->T	154	Fr.	285	A->G	114	T->A	297	C->G
278	C->G	158	Fr.	226	G->A	343	G->T	136	Stop at 164
236	T->C	167	C->T	137	Ins	26	Stop at 36	149	Stop at 180
237	A->G	178	Stop at 180	259	Ins	137	G->T	221	Stop at 246
289	T->A	195	Stop at 208	234	Fr.	145	G->C	228	ins
237	G->T	197	G->A	135	del	146	T->C	243	Stop at 340
136	Ins	199	G->A	102	Stop at 116	286	A->T	292	Stop at 304
	Stop at				G->A/A-				
99	147	227	Ins	324	>G	296	A->T	328	del
	Stop at								
134	169	248	G->T/G-	27	Fr.	164	G->A	338	Stop at 346
			>T						
242	T->C	265	T->C/G-	162	del	148	T->G	243	A->C
193	C->T	272	T->A	277	Ins	274	del	348	T->A

Tableau 3

Annexe B(5)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
188	Fr.	274	T->G	135	T->G	211	Stop at 215	304	C->T
152	169	349	Fr.	69	C->G	239	A->T	228	G->T
57	Fr.	203	Fr.	242	T->G	313	ins	370	A->C
281	C->G	205	T->G	157	G->A	327	T->G	149	C->T/C->T
260	263	205	A->C	198	G->C	211	C->A	158	C->T/G->A
132	A->T	246	A->T	157	T->G	246	Stop at 246	240	G->A
249	263	282	Stop at 305	279	G->C	163	C->T	258	Stop at 263
167	G->T	133	A->C	134	Ins	252	del	317	C->A
17	A->T	162	A->T	239	Stop at 263	129	del	262	T->A
24	A->T	174	A->T	168	Stop at 169	215	G->C	263	A->T
175	C->T	253	C->G	134	Fr.	253	A->C	163	T->G
358	G->A	131	A->G	253	A->T	274	Ins	312	Fr.
175	Ins	137	T->A	254	A->T	154	C->A	301	C->A
115	C->T	141	Fr.	247	A->G	183	C->T	226	G->A/G->A
103	Fr.	157	T->A	235	A->T	225	T->A	200	A->C/A->C
237	Fr.	157	Fr.	176	Stop at 243	149	ins	207	G->C
250	C->T	176	Ins	163	Stop at 169	171	Fr.	226	Stop at 227
365	A->G	240	Fr.	248	Stop at 344	287	A->T	266	
271	G->A	274	T->C	289	Stop at 304	133	G->T	113	del
320	G->C	46	Fr.	163	Fr.	137	C->A	226	Fr.
349	G->T	112	Fr.	207	Fr.	148	G->T	94	C->A
126	del	295	C->T	251	A->T	246	A->C	127	Fr.
36	G->A	193	T->A	112	Stop at 120	251	T->C	133	Stop at 145
76	Fr.	221	G->T	120	Stop at 122	273	T->C	153	Stop at 180
241	C->G	227	Fr.	231	C->T	297	C->A	75	C->T
281	G->C	241	C->A	212	Stop at 214	192	G->A	116	Stop at 122
244	G->A	281	G->A	179	A->C	244	C->G	184	del
218	T->G	316	Ins	174	G->T	221	Stop at 222	106	Stop at 122
256	Stop at 344	344	Fr.	232	del	243	T->A	69	Stop at 147
280	A->C/G->C	145	T->G	173	Stop at 195	308	C->G	298	Stop at 344
258	A->G	145	T->C	273	Stop at 344	189	C->A	182	ins
270	T->A	194	T->C	143	T->A	239		133	del
176	T->G	162	A->G	161	C->T	142	C->G	163	Stop at 168
171	Stop at 231	315	Ins	72	Stop at 120	295	C->A	174	del
251	263	203	T->A	265	del	156	Stop at 168	330	T->G
337	C->T	273	Ins	214	Stop at 214	213	Stop at 245	125	C->G
266	G->C	62	G->T	107	Stop at 147	243	Stop at 244	258	Stop at 344
203	G->C	71	Fr.	317	Ins	289	C->T	330	Stop at 335
241	252	128	Fr.	165	C->A	211	del	113	T->C
193	A->T	203	T->C	99	Stop at 122	220	Stop at 244	265	T->G
255	A->G	254	C->G	36	C->T	229	T->G	126	T->C
194	C->G	282	Fr.	245	Ins	253	del	214	Stop at 218
342	342	258	G->C	76	C->T	302	Stop at 303	284	C->T
55	Ins	217	Fr.	160	T->A	208	A->G	96	ins
257	C->G	139	A->C	165	A->C	212	Stop at 244	62	Stop at 121

Tableau 3

Annexe B(6)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
282	ins	215	A->C	269	Fr. G->T/C-	129	Stop at 145	285	A->C
245	G->C	243	Ins	245	>A	190	del	358	G->T
209	ins	295	Fr.	208	G->A	216	Stop at 221	122	G->A
239	ins	285	A->T	236	C->T	275	Stop at 304	69	Stop at 122
179	T->G	170	Stop at 179	294	G->A	150	ins	155	C->T/C->G G->A/C-
314	C->T	208	Stop at 246	251	Fr.	188	C->G	245	>G
155	C->T	209	Stop at 214	215	Ins	220	Ins	181	C->G
249	Stop at 344	240	Stop at 263	154	C->T	292	A->C	185	Ins
116	C->G	141	G->T	293	G->C	305	G->T	52	Stop at 56
163	A->G	151	Fr.	161	C->G	48	A->T/C->T	112	Stop at 122
173	G->C	182	Stop at 246	56	G->A	154	C->G	165	Stop at 169
255	C->T	140	A->G	139	G->A	150	Fr.	323	del
255	C->G	142	C->T	222	G->C	329	C->A	67	C->G
218	T->C	169	T->A	302	Stop at 344	80	C->T	148	A->T
301	Stop at 344	170	A->G	144	Stop at 169	243	T->G	230	Stop at 246
271	A->T	271	A->G	166	T->G	104	Stop at 148	95	Stop at 148
286	A->G	331	C->T	149	T->A	117	Stop at 148	276	Stop at 286
294	A->G	194	Stop at 245	204	del	138	C->A	249	Stop at 342
264	C->T	113	T->G/T->G	127	C->A	248	C->T/G->C	208	del
235	A->G	165	C->T	289	T->C	167	G->A	163	Stop at 163
249	A->T	176	Stop at 246	261	A->G	214	C->G	213	A->G
216	G->A	207	T->G	269	A->G	272	Fr.	282	Stop at 304
215	G->A	297	C->T	128	Stop at 169	186	A->G	295	Stop at 344
272	G->A	141	T->G	159	Stop at 169	147	Ins	160	del
267	Stop at 344	181	G->C	204	Ins	261	T->G	233	A->T
242	G->A	229	Fr.	242	Stop at 242	240	T->G	186	T->C
195	T->C	276	Fr.	237	del	288	Fr.	243	T->C/G->A
172	G->T	149	Stop at 169	284	Stop at 304	286	A->G/A->T	142	C->A
239	A->G	193	C->G	331	G->T	126	Stop at 169	144	G->T
262	G->T	293	Stop at 304	130	T->A	182	Fr.	231	Fr.
255	T->C	147	Fr.	39	C->T	298	Fr.	254	Fr.
286	A->C	286	G->T	352	G->C	220	T->G	266	ins
283	G->A	287	Stop at 303	209	Stop at 246	269	G->A	258	A->C
190	C->T	293	G->A	90	C->T	232	Fr.	239	Stop at 261
154	G->A	295	T->C	111	G->A	131	del	262	G->C/G->C
272	Stop at 344	215	Fr.	119	C->T	261	Fr.	296	Stop at 334
143	G->A	333	Fr.	141	T->C	111	T->A	284	del
271	A->C	28	A->C	202	T->C	285	Fr.	150	A->C
133	T->A	67	C->T	326	A->G	266	G->A/A->T	225	G->T
174	Fr.	288	A->G	36	G->T	162	Stop at 169	247	Fr.
132	A->G	276	del	68	A->G	208	Ins	322	C->T
252	Fr.	292	Fr.	117	G->T	250	Ins	85	Stop at 117
330	T->A	189	C->T	145	G->T	130	Stop at 169	86	ins
179	C->A	210	A->G	215	G->A/T->A	289	Fr.	189	Fr.
309	C->G	217	T->C	325	G->A	198	Fr.	315	Fr.
212	ins	135	Stop at 169	112	G->A	302	Fr.	169	Stop at 180
175	G->T	165	A->G	308	G->A	137	C->T	245	G->T/G->T

Tableau 3

Annexe B(7)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
153	C->G	234	del	63	C->T	191	Ins	175	C->A/G->C/C->G
145	>T	218	del	104	A->T	186	G->A	71	C->T
277	Fr.	100	C->T	212	T->C	237	ins	72	Stop at 148
275	G->T	169	G->A	217	G->A	230	A->G	98	T->A
110	C->T	158	Stop at 179	328	T->C	184	A->G	287	Stop at 304
232	T->A	143	Stop at 169	45	C->T	157	ins	162	A->G/C->T
151	C->A/C->T	200	Ins	299	G->C	95	T->A/T->G	130	T->C
218	G->T	185	Stop at 246	111	T->C	314	Fr.	215	Stop at 243
139	A->G	11	G->A	127	T->C	306	A->G	204	Stop at 207
250	C->G	217	G->C	162	Ins	45	C->A	315	Stop at 336
280	A->C	72	Stop at 122	360	G->T	100	Fr.	33	Stop at 43
127	C->T	105	G->T	257	Ins	162	Fr.	41	Stop at 43
176	G->C	221	G->A	341	T->G	319	Fr.	80	Stop at 120
274	G->C	253	A->G	242	Stop at 246	113	Fr.	96	Stop at 147
246	T->G	300	Stop at 344	262	del	126	C->A	207	Stop at 212
229	Stop at 238	250	Stop at 342	257	T->G	196	Stop at 246	215	Stop at 245
247	A->C	135	T->A	229	T->C	175	G->A/C->G	224	Stop at 246
290	G->A	159	C->T/C->T	196	G->A	182	T->G	260	del
219	Stop at 246	249	G->A	200	A->G	190	C->G	276	Stop at 339
88	Stop at 122	198	A->G	278	Stop at 344	141	Stop at 148	290	Stop at 339
254	T->C	238	T->G	144	G->C	166	Stop at 180	300	Stop at 343
283	C->G	243	A->T	158	Stop at 169	345	Stop at 369	51	Stop at 121
299	G->A	259	G->A	252	Stop at 344	192	C->A	301	Stop at 303
346	G->A	268	A->G	241	Stop at 261	65	Fr.	236	A->C/C->G
116	T->C	287	Fr.	282	C->T/G->A	185	G->T	83	C->T
150	A->G	302	G->A	276	G->T	181	C->A	237	T->C
95	T->C	189	G->C	196	C->A	190	Stop at 208	156	ins
54	T->A	212	Fr.	193	T->C	155	C->G	128	C->G
256	C->T	51	G->T	160	A->C	242	G->T/C->T	243	T->G/G->C
309	C->A	160	G->C	243	A->G	269	A->T	133	A->G
109	T->C	207	Ins	206	Stop at 246	283	Fr.	125	C->A
265	T->C	147	T->G	194	T->A	189	G->A	62	A->G
139	Stop at 169	177	Fr.	212	T->A	244	G->A/G->C	54	C->T
154	G->T	121	Fr.	169	A->G	138	Stop at 148	84	C->G
179	A->T	147	T->C	183	T->C	188	Stop at 208	202	G->C/T->G
255	del	160	A->G	77	C->G	246	del	319	A->C
342	Stop at 344	230	Fr.	188	Ins	180	G->C	138	C->G
11	G->C	237	A->C	158	G->T/C->T	175	del	229	T->A/G->A
121	Stop at 122	47	Stop at 121	194	Stop at 207	290	Stop at 301	101	Stop at 122
34	ins	78	Fr.	253	Ins	271	del	278	Stop at 304
53	G->A	81	Stop at 122	360	Stop at 369	156	Stop at 180	339	Fr.
144	A->C	108	Stop at 146	191	C->G	69	C->A	303	G->T
280	A->G	110	G->C	141	T->A	112	C->A	247	Stop at 344

Tableau 3

Annexe B(8)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
326	G->T	156	C->T	303	A->T	193	C->A	299	Ins
332	Stop at 344	217	del	49	Ins	222	Fr.	293	del
256	Ins	242	T->A	62	Stop at 141	228	Stop at 245	247	Stop at 343
283	C->T	245	Stop at 340	103	del	145	del	5	C->T
232	T->C	251	Ins	105	del	148	Stop at 167	123	C->T
184	Fr.	91	G->T	121	del	140	Stop at 168	126	C->T
273	C->G	136	A->G	124	Ins	171	Stop at 180	320	G->A
133	T->C	146	G->C	124	Stop at 167	304	Fr.	356	G->A
272	G->T	164	A->T	338	Stop at 343	159	ins	379	G->A
293	G->T	194	Fr.	336	G->T	261	G->A	154	Stop at 180
267	G->A	255	A->T	124	C->G	304	A->G	164	G->C
325	G->T	339	Ins	284	A->T	222	G->T	75	C->G
71	Ins	35	G->T	144	G->A	291	G->C	163	Stop at 165
120	A->T	213	G->T	227	C->T	147	T->A/T->A	238	Stop at 244
151	Ins	261	Stop at 263	208	G->T	216	G->C	8	C->T
307	Fr.	299	T->C	228	G->A	91	Ins	15	A->C
108	Fr.	204	A->T	196	G->T	311	A->C	61	A->G
257	T->A	47	Fr.	195	C->G	334	Stop at 344	72	C->T
257	Stop at 344	178	C->A	272	T->G	211	T->C	102	ins
138	G->T	257	G->A	53	G->C	197	G->T	104	G->T
155	C->A	341	C->T	290	C->G	202	C->A	106	A->G
167	C->A	290	C->T	292	A->T/A->T	219	C->A	365	C->T
174	A->G	169	T->C	245	>T	228	G->C	10	C->T
181	G->T	233	C->T	188	Stop at 246	163	A->C	21	C->T
241	T->A	198	G->A	288	Stop at 344	271	G->C/A->G	361	G->A
305	A->T	200	Fr.	176	Fr.	238	Fr.	364	C->T
273	C->A	228	C->G	148	Stop at 179	206	T->A	385	T->C
219	C->T	236	C->A	161	Stop at 169	52	del	307	A->G
251	C->G	245	G->T/C->T	211	Stop at 246	94	Stop at 122	161	G->T/C->T
233	C->G	249	Ins	244	Stop at 246	236	Stop at 236	241	Stop at 263
215	Stop at 246	251	T->A	247	del	107	C->A	327	Stop at 335
216	Ins	258	Fr.	260	Stop at 344	106	Fr.	157	T->C
344	T->C	278	Ins	216	T->C	69	Fr.	132	Stop at 169
213	G->C	279	Ins	231	A->T	204	Fr.	221	A->C
82	C->T	296	A->C	208	C->A	305	A->C/G->T	184	G->C
151	del	255	Stop at 343	301	C->G	269	Stop at 344	157	Stop at 179
180	G->A	290	Stop at 344	208	C->G	230	Stop at 238	289	Stop at 305
337	G->A	137	Stop at 145	237	G->C	227	Stop at 228	105	G->C
281	A->T	155	Fr.	243	G->C	363	G->A	215	Stop at 221
133	T->G	206	Ins	159	G->T	253	Fr.	179	Stop at 180
236	del	242	Ins	33	Ins	250	Stop at 344	128	Stop at 148
306	G->C	300	Fr.	192	del	259	C->A	256	Stop at 263
227	T->A	191	T->C	312	C->A	167	del	131	Stop at 169
138	G->C	191	C->A	321	Stop at 344	173	Stop at 246	143	Stop at 167
178	Stop at 246	246	T->A	283	C->G/C->G	313	Fr.	158	C->T/G->T
213	C->T/A->G	258	A->T	285	>G	346	Ins	207	A->T
191	Stop at	143	Ins	283	C->A	293	Ins	245	Stop at 262

Tableau 3

Annexe B(9)

Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event	Codon	Event
	207								
236	A->G	159	Fr.	216	del	224	A->T	258	Stop at 291
196	G->C	165	Stop at 178	318	C->T	158	Stop at 167	266	Stop at 271
					G->C/C-				
156	G->A	168	Ins	119	>G/C->G	154	Stop at 167	284	Stop at 344
339	G->T	169	del	344	T->G	283	Stop at 304	285	ins
166	C->G	195	T->G	216	Stop at 246	284	C->A	290	ins
	Stop at								
184	246	191	C->T	240	G->C	176	G->T/C->T	294	Stop at 344
	Stop at								
279	344	152	Ins	306	Stop at 344	47	C->T/C->T	308	Stop at 344
140	C->T	168	A->C	210	A->T	151	C->T/C->T	49	Stop at 50
282	C->A	209	G->C	198	A->T	88	C->T/C->T	254	Stop at 260
162	T->A	209	G->A	273	Fr.	71	C->A	301	Stop at 305
251	C->T	214	T->G	138	del	162	T->C	311	Stop at 344
	Stop at								
241	246	166	Fr.	171	Stop at 173	180	A->G	320	Stop at 344
	G->A/G-								
248	>A	265	Stop at 344	174	Ins	150	Stop at 163	324	Stop at 344
	Stop at								
362	369	163	C->G	209	A->C	218	Stop at 219	244	Stop at 263
81	C->T	182	T->A	208	Stop at 215	218	ins	265	C->A
	G->A/G-								
224	>A	211	Ins	285	Stop at 304	228	C->A	222	Stop at 246
197	T->G	236	T->A	286	G->C	248	Fr.	296	C->A
301	C->T	267	C->T	130	C->A	282	G->A/G->T	205	ins
157	G->C	148	G->A	201	Fr.	61	A->T	77	Fr.
282	G->A	133	Stop at 169	330	Stop at 344	75	T->C	86	C->T
276	C->A	174	Stop at 179	131	Stop at 148	76	G->A	112	C->T
	C->T/C-								
250	>T	239	A->C	236	Stop at 239	295	C->G	320	ins
279	G->T	244	Fr.	236	Ins	340	G->A	125	G->T
	C->T/C-								
219	>T	271	G->T	238	del	144	A->G	266	Fr.
	C->T/C-								
152	>T	278	Fr.	313	Stop at 334	126	T->G	135	Stop at 148
157	C->T	171	G->A	240	Stop at 262	234	T->C/C->G	316	Stop at 336
158	C->T	229	G->A	266	del	165	Fr.	234	T->A/C->A
	C->T/C-								
222	>T	161	>A	276	Stop at 344	101	A->T	233	C->T/A->C
195	C->T	168	C->A	166	Ins	254	Stop at 344	206	T->A/G->T
							G->A/G-		
291	G->T	241	T->C	150	Stop at 169	217	>A	226	C->A
192	A->T	154	Ins	222	C->A	169	Fr.	302	G->C
			C->T/C-						
333	G->A	177	>T	218	T->A	167	A->T	260	C->G
369	del	202	G->C	228	C->T	148	A->C	220	A->G/T->A
			C->T/C-						
203	G->A	250	>G	141	C->A	155	Stop at 180	233	Stop at 246
232	C->G	261	A->T	221	G->C	195	del	325	G->C
188	G->A	303	G->C	226	C->T	248	del	185	A->T
224	Fr.	182	G->A	215	T->C	275	T->A	186	Stop at 208
199	A->G	177	C->A	85	C->T	230	Stop at 239	184	Stop at 185
277	T->C	271	G->C	89	C->T	303	Stop at 344	187	Stop at 208
176	T->C	292	A->T	101	A->G	279	del	234	C->T
227	T->C	300	C->T	132	A->T/A-	153	Fr.	235	Stop at 239

Annexe B(10)

[illegible]

Annexe C

Tableau 5

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		Position CpG spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Substit.	Exon Domain			Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Bmax	Kd	k					
0001	PAIS	Substit.	1	Nterm	1002	Glu ⇒ Lys GAA ⇒ AAA					high	20-50% reduction in mutant protein	Male	Ambiguous	pos	Choong et al; J Clin Invest. 98: 1423-1431, 1996
0002	CAIS	Insertion	1	Nterm	051	Gly ⇒ 0 GGC ⇒ +C			zero			1 nt insertion causing frameshift & stop in Codon 180	Female	Normal	pos	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58:569-675, 1996
0003	Prostate cancer	Substit.	1	Nterm	054 523	Leu ⇒ Ser TTG ⇒ TCG						Also Phe891Leu (TTT to CTT) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0004	Laryngeal cancer	Deletion	1	Nterm	057	⇒ ⇒						30 nt. deletion Somatic mutation	Male	Normal		Urushibata et al; 10th. Int. Cong. Endocrinol Abstr. P3-706, 1996
0005	Prostate cancer	Substit.	1	Nterm	057 532	Leu ⇒ Gln CTG ⇒ CAG						Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0411	Mental Retard.	Deletion	1	Nterm	058	⇒ ⇒	8			normal	normal	3 affected siblings - normal CAG = 23	Male	Normal	pos	Kooy et al; Am J Med Genet. 85: 389-393, 1999
0006	Kennedy Syndrome	Insertion	1	Nterm	058-078	⇒ ⇒	> 40					Expansion of polyglutamine repeat	Male	Normal		LaSpada et al; Nature 352:77, 1991
0007	Prostate cancer	Deletion	1	Nterm	058-078	⇒ ⇒	18					Contraction of poly Gln repeats (24 to 18) Somatic mutation	Male	Normal		Schoenberg et al; Bioch. & Biophys Res Comm 198: 74-80 1994
0324	Prostate cancer	Deletion	1	Nterm	058-078	⇒ ⇒	22					Deletion of 1 polyGln repeat (23-22) Somatic mutation	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0325	Prostate cancer	Insertion	1	Nterm	058-078	⇒ ⇒	22					Insertion of 1 polyGln repeat (21-22) in 2 diff patients.Som mut	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997

Accession #			Pathogenicity		CpG Position		Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding			Comments		Sex of External rearing		Family history		Reference	
Phenotype	Mutation	Exon	hot spot	Amino acid Base	Position	Base	Change	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile									
	type	Domain																			
0495	Prostate cancer	Deletion	1	Nterm	058-078	⇒	⇒	18						Contraction of poly Gln repeats (20 to 18) Somatic mutation	Male	Normal		Wallin et al; J Pathology 189: 559-653, 1999			
0008	CAIS	Substitut	1	Nterm	060 540	Gln ⇒ Stop	CAG ⇒ TAG				low	normal high		Normal upregulation.	Female	Normal	neg	Zoppi et al; J Clin Inv 19:1105, 1993			
0409	CAIS	Insertion or deletion	1	Nterm	060 542	Gln ⇒ Gln	CAG ⇒ CAAG							either 1nt. insert or 2nt. del. -frameshift & stop in codon 80	Female	Normal	pos	Zhu et al; J Clin Endocrinol & metab 84: 1590-1594, 1999			
0009	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	064 550	Gln ⇒ Arg	CAG ⇒ CCG							Also Leu830Pro (CIT to CCT) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996			
0416	CAIS	Insertion	1	Nterm	085 617	Gln ⇒ Gln	CAG ⇒ CAAG	25		zero				1nt. insertion causing frameshift and stop in codon 91	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999			
0529	CWR22R Prost. CA Cell line	Substitut	1	Nterm	91 635	Glu ⇒ Asp	⇒	27	19					AR indep.+Leu57Gln & His 874Tyr mut. + Duplication of exon 3	Male	Normal		Chelnski et al. The Prostate 47: 66-75, 2001			
0417	CAIS	Deletion	1	Nterm	102 668	Pro ⇒ Pro	CCAC ⇒ CCG	12	25	zero				1 nt. deletion causing frameshift and stop in codon 172	Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999			
0010	Prostate cancer	Substitut	1	Nterm	112 698	Gln ⇒ His	CAG ⇒ CAT							AlsoTrp798Stop (TGG to TGA) mut. Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996			
0418	CAIS	Substitut	1	Nterm	113 699	Gln ⇒ Stop	CAA ⇒ TAA	25	27						Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999			
0417	CAIS	Deletion	1	Nterm	125 738	Pro ⇒ Pro	CCAC ⇒ CCG	23	24	zero				1nt. deletion causing frameshift and stop at codon 172	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999			
0011	CAIS	Deletion	1	Nterm	127 743	Arg ⇒ Arg	AGAA ⇒ AGG			zero				1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172	Female	Normal	neg	Batch et al; Hum Mol Genet 1: 497, 1992			
0436	CAIS	Deletion	1	Nterm	127 743	Arg ⇒ Arg	AGAA ⇒ AGG							1 nt deletion causing frameshift & stop in Codon 172	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000			
0012	CAIS	Deletion	1	Nterm	140	⇒	⇒							Deletion of Codons 140-148 Stop in Codon 154	Female	Normal		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996			

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven Exon Domain	CpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax					
0516 CAIS	Substitut 1	Nterm	153	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG					Female	Normal		Copelli et al; Asian J Androl 1: 73-77, 1999
0523 CAIS	Substitut 1	Nterm	819	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG					Female	Normal		Gacobi et al. Hum Genet. 108; 176, 2001
0013 CAIS	Substitut 1	Nterm	172	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA					Female	Normal		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0316 PAIS	Substitut 1	Nterm	876	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA			low	normal	Female	Ambiguous		Holterhus et al; J Clin Endocrinol. 82: 3584-3589, 1997
0420 CAIS	Substitut 1	Nterm	172	Leu ⇒ Stop TTA ⇒ TGA	26	24	zero		Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0014 Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	180	Lys ⇒ Arg AAA ⇒ AGA					Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0319 CAIS	Substitut 1	Nterm	943	Gln ⇒ Arg CAA ⇒ CGA					Female	Normal		Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. 23: 277-81, 1997
0551 Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	198	Glu ⇒ Gly GAA ⇒ GGA					Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0015 CAIS	Insertion 1	Nterm	955				zero		Female	Normal	neg	Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0549 Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	202	Glu ⇒ 0 ⇒					Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0395 Normal	Substitut 1	Nterm	968	Glu ⇒ Glu GAA ⇒ GAG					Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0437 CAIS	Deletion 1	Nterm	205	Ser ⇒ Arg AGC ⇒ AGG					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0376 MAIS	Substitut 1	Nterm	977	Arg ⇒ Lys AAG ⇒ AAG			zero		Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position Exon hot spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Domain	Exon	Base	Base	Gln #	Poly Gly #	Poly Gln #	B _{max}	K _d					
0328	Normal	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mutation - polymorphism detected in 8% popul.	Male	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0329	Normal	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mut. polymorph -detected in 14% of X chromosomes	Male	Normal		Hjort et al; Eur J Pediatr 153: 317-321, 1994
0330	Normal	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mutation polymorphism	Male	Normal		Lu et al; Clinical Genetics 49: 323-324, 1996
0377	Normal	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mutation polymorphism	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0396	Normal	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mut. polymorph detected in 10% of X chromosomes	Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0378	MAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA						Silent mutation polymorphism - 4 patients with infertility	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0421	CAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA	22	24		v low		Silent mutation -negligible level of mRNA & hAR	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0422	CAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA	21	23		normal normal		Silent mutation -	Female	Normal	neg	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0423	PAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA	23	24		v low		Silent mutation -	Male	Ambiguous		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0424	PAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA	19	24		normal high		Silent mutation -	Male	Ambiguous	pos	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0425	MAIS	Substitut 1	Nterm	211	995	Glu ⇒ Glu GAG ⇒ GAA	20	16		normal high		Silent mutation -	Male	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0379	MAIS	Substitut 1	*	214	1005	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG	27	23		normal normal norm		serve oligospermia- 20% lower transactivation	Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998
0380	Normal	Substitut 1	Nterm	214	1005	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG							Male	Normal		Wang et al; Clinical Genetics 54: 185-192, 1998

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven Exon Domain	QpG Position	Change	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #					
Phenotype			spot	Base	Base			Bmax	Kd			
0016 CAIS	Insertion	1 Nterm	215	Ala ⇒ Gly	GCT ⇒ GGCT					Female	Normal	neg Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0548 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	222 1026	Asn ⇒ Asp AAT ⇒ GAT						Male	Normal	Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738 2001
0531 MAIS	Substituit	1 * Nterm	233 1061	Asn ⇒ Lys AAC ⇒				normal		Male	Normal	Giwercman et al. Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001
0350 CAIS	Substituit	1 * Nterm	255 1126	Leu ⇒ Pro CTG ⇒ CCG						Female	Normal	Tanaka et al; Gynocol Endocrinol 12: 75-82, 1998
0017 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	266 1149	Met ⇒ Thr ATG ⇒ ACG						Male	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0018 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	269 1167	Pro ⇒ Ser CCA ⇒ TCA						Male	Normal	Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0019 CAIS	Deletion	1 Nterm	272 1178	Gly ⇒ Gly GGAA ⇒ GGG				zero		Female	Normal	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0556 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	296 1250	Ser ⇒ Arg AGC ⇒ AGA						Male	Normal	Yu et al; Sheng Wu Hua Xue 32: 459-462, 2000
0550 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	334 1359	Ser ⇒ Pro TCC ⇒ CCC						Male	Normal	Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738 2001
0398 Prostate cancer	Substituit	1 Nterm	340 1381	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG						Male	Normal	Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77: 119-123, 1993
0020 CAIS	Substituit	1 Nterm	353 1419	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG		21	23	low		Female	Normal	neg Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0021 CAIS	Substituit	1 Nterm	371 1474	Gly ⇒ Stop GGA ⇒ TGA						Female	Normal	pos Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995
0338 MAIS	Substituit	1 * Nterm	390 1530	Pro ⇒ Ser CCG ⇒ TCG						Male	Normal	Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position hot spot	Change Amino acid	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon Domain	Exon Position	Base	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0504	MAIS	Substitut 1	Nterm	390	Pro ⇒ Ser CCG ⇒ TCG		20	24	zero		Oligospermia	Male	Normal		Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
0547	Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	1530	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG						Treated with flutamide also Asn750Asp - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr, 1738 2001
0022	CAIS	Substitut 1	Nterm	390	Pro ⇒ Arg CCG ⇒ CGG		20	24	zero		+ substs. Glu211Glu GAGtoGAA&Gln443 Arg(CAGtoCCG)	Female	Normal	pos	Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0426	CAIS	Substitut 1	Nterm	1531	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG		28	23	zero		mRNA < 20%	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0438	CAIS	Deletion 1	Nterm	403	Gly ⇒ Gly GGAC ⇒ GGG				zero		1 nt. deletion causing frameshift	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0410	CAIS	Deletion 1	Nterm	1735	Glu ⇒ Gly GAAG ⇒ GGC		24	22			2nt. del causing frameshift & stop in cod 499- mRNA 50%	Female	Normal		Thiele et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 1751-1753, 1999
0427	CAIS	Deletion 1	Nterm	473	Glu ⇒ Gly GAAG ⇒ GGC		26	26	zero		2nt. del causing frameshift & stop in cod 499- mRNA 50%	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0024	CAIS	Substitut 1	Nterm	1779	Tyr ⇒ Stop TAC ⇒ TAA		15	15	zero		Normal 110KD AR produced at 25% of normal level	Female	Normal		Gottlieb et al; Hum Mutat. 14: 527-539, 1999
0546	CAIS	Deletion 1	Nterm	480	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG							Female	Normal		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0439	CAIS	Deletion 1	Nterm	1802	Gly ⇒ 0 ⇒				low		5 nt. deletion causing frameshift	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0440	CAIS	Substitut 1	Nterm	487	Gly ⇒ Ser GGC ⇒ AGC				low	low		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0025	CAIS	Substitut 1	Nterm	1821	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG							Female	Normal	pos	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0339	MAIS	Substitut 1	Nterm	502	Val ⇒ Val GTG ⇒ GTA						Oligospermia caused by silent mutation	Male	Normal		Hiort et al; 80th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-38, 1998

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven Exon Domain	QpG spot	Position Amino acid	Change Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #					
Phenotype			Base			Bmax	Kd					
0026 Prostate cancer	Substitut 1	Nterm	528 1945	Asp ⇒ Gly GAT ⇒ GGT				Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; Chemical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0027 CAIS	Substitut 1	Nterm	534 1964	Tyr ⇒ Stop TAC ⇒ TAG		zero			Female	Normal	neg	McPhaul et al; FASEB J 5:2910-15, 1991
0028 CAIS and mental retardation	Deletion	1-8		⇒ ⇒		zero		Termini not yet defined	Female	Normal	neg	Trifiro et al; Mol Cell Endocrinol 75:37-47, 1991
0029 CAIS	Deletion	1-8		⇒ ⇒		zero			Female	Normal	pos	Quigley et al; J Clin Endocrinol Metab 74:927, 1992
0030 CAIS	Deletion	1-8		⇒ ⇒		zero			Female	Normal	pos	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996
0435 CAIS	Deletion	1-8		⇒ ⇒		zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0031 CAIS	Deletion	2		⇒ ⇒					Female	Normal		Quigley et al; J Cell Biochem Suppl 16C; Abstr L323, 1992
0441 CAIS	Duplicat 2			⇒ ⇒				Duplication of exon 2	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0032 PAIS	Substitut 2		547 2003	Leu ⇒ Phe TTG ⇒ TTT		low	high	Also has Trp741Cys (TGG to TGT) mutation	Male	Ambiguous	pos	Karl et al; 76th US Endo Soc Meeting, Abstr 1735, 1994
0357 Prostate cancer	Deletion	2	547 2003	Leu ⇒ Leu TTAG ⇒ TTC				Frameshift - somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0033 MAIS	Substitut 2		548 2004	Pro ⇒ Ser CCC ⇒ TCC				Distal hypospadias, variable penetrance in family members	Male	Near-normal male	pos	Sutherland et al; J of Urology 156: 828-831, 1996
0023 CAIS	Duplicat 2		2011	⇒ ⇒				Duplication of 8nt. # 2011-2018 frameshift & stop in Codon 563	Female	Normal		Lumbroso et al; 10th Int Cong of Endocrinol, Abstr P1-182, 1996
0358 Prostate cancer	Deletion	2	554 2023	Pro ⇒ Pro CCA ⇒ CCC				Frameshift - somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG spot	Position Amino acid Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	hot	Base		Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
00359	Prostate cancer	Deletion	2			554	Pro ⇒ Pro CCAA ⇒ CCC					Frameshift - somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0034	CAIS	Substitut	2	DBD	*	559	Cys ⇒ Tyr TGC ⇒ TAC			normal normal			Female	Normal	neg	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0035	PAIS	Substitut	2	DBD		568	Gly ⇒ Trp GGG ⇒ TGG			normal normal			Female	Normal		Lobaccaro et al; Clin Endocrinol, 40:297, 1994
0036	PAIS	Substitut	2	DBD		568	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG			normal		Severe hypospadia	Male	Ambiguous		Allera et al; J Clin Endocrinol & Metab 80: 2697-2699, 1995
0037	PAIS	Substitut	2	DBD		568	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTT			normal normal						Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0545	PAIS	Substitut	2	DBD		571	Tyr ⇒ His TAT ⇒ CAT	21					Male	Ambiguous		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0558	PAIS	Substitut	2	DBD		571	Tyr ⇒ His TAT ⇒ CAT					DHT therapy effective	Male	Ambiguous		Foresta et al; Am J Med Genet 107: 259-260, 2002
0332	CAIS	Substitut	2	DBD	*	571	Tyr ⇒ Cys TAT ⇒ TGT						Female	Normal		Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998
0038	CAIS	Substitut	2	DBD		573	Ala ⇒ Asp GCT ⇒ GAT			normal		Defective DNA binding & transactivation	Female	Normal	neg	Bruggenwirth et al; J Steroid Biochem Mol Biol 58: 569-575, 1996
0489	Prostate Cancer	Substitut	2	DBD		575	Thr ⇒ Ala ACA ⇒ GCA					Somatic Mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0039	CAIS	Substitut	2	DBD	*	576	Cys ⇒ Arg TGT ⇒ CGT			normal normal			Female	Normal	pos	Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0040	CAIS	Substitut	2	DBD		576	Cys ⇒ Phe TGT ⇒ TTT			normal normal			Female	Normal		Chang et al; 73rd US Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0407	CAIS	Substitut	2	DBD		576	Cys ⇒ Phe TGT ⇒ TTT					Lack of DNA binding - 17 members of same family	Female	Normal		Hooper et al; 81st US Endo Soc Meeting, Abstr P2-145, 1999

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation	CpG Position	Change	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile					
Phenotype	type	Domain	spot Base	hot Amino acid	Amino acid Base								
0554 PAIS	Substitut 2	* DBD	577 2091	Gly ⇒ Arg GGA ⇒ AGA			normal normal high		Alters affinity & selectivity of AR-ARE interactions				Nguyen et al; Mol Endocrinol 15:1790-1802, 2001
0509 PAIS	Substitut 2	* DBD	578 2095	Ser ⇒ Thr AGC ⇒ ACC			normal		partial transactivation in COS cells	Male	Ambiguous		Giwerman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0041 CAIS	Substitut 2	DBD	579 2098	Cys ⇒ Tyr TGC ⇒ TAC						Female	Normal		Sultan et al, J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993
0042 CAIS	Substitut 2	* DBD	579 2098	Cys ⇒ Phe TGC ⇒ TTC			normal normal		Reduced transcription & DNA binding	Female	Normal	pos	Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996
0043 CAIS	Deletion 2	DBD	579 2099	Cys ⇒ Cys TGAC ⇒ TGA			zero		Single nt. deletion causing frameshift & stop in Codon 619	Female	Normal		Imai et al. Annals of Clin Biochem, 32: 482-486, 1995
0487 Prostate Cancer	Substitut 2	DBD	580 2101	Lys ⇒ Arg AAG ⇒ AGG					Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0044 CAIS	Substitut 2	* DBD	581 2103	Val ⇒ Phe GTC ⇒ TTC			normal normal			Female	Normal		Lumbroso et al; Fertil Steril, 60:814, 1993
0045 CAIS	Deletion 2	DBD	582 2104-6	Phe ⇒ 0 CATCTT ⇒ GTC	22	23	low normal		3 nt. del - Phe 582 del 2nt. from 581, 1nt. 582. 581 still Val	Female	Normal	neg	Beitel et al; Hum Mol Genet, 3:21, 1994
0442 CAIS	Deletion 2	DBD	582 2106-8	Phe ⇒ 0 TTC ⇒			normal normal		3 nt. del - of Phe	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0047 PAIS	Substitut 2	DBD	582 2107	Phe ⇒ Ser TTC ⇒ TCC			zero			Female	Ambiguous		Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0046 PAIS	Substitut 2	* DBD	582 2107	Phe ⇒ Tyr TTC ⇒ TAC			normal normal		Reduced transcription & DNA binding	Female	Ambiguous	pos	Imasaki et al; Mol & Cell Endocrinol 120: 15-24, 1996
0048 CAIS	Substitut 2	DBD	585 2116	Arg ⇒ Lys AGA ⇒ AAA						Female	Normal		Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol:46 519, 1993
0049 CAIS	Deletion 2-8			⇒ ⇒			zero		Similar 2-8 deletion in 2 different families	Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	hot spot	Amino acid	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k				
0050	CAIS	Deletion	3	DBD	*		⇒			high	normal	Produces internally deleted protein	Female	Normal	pos	Quigley et al; Mol Endocrinol 6:1103, 1992
0051	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒						Female	Normal	pos	Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-22, 1996
0443	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒			zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0444	CAIS	Deletion	3	DBD			⇒						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0488	Prostate Cancer	Substitut	3	DBD		586	Ala ⇒ Val					Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0490	Prostate Cancer	Substitut	3	DBD		587	Ala ⇒ Ser					Somatic mutation	Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0052	CAIS	Substitut	3	DBD	*	590	Lys ⇒ Stop			zero			Female	Normal		Marcelli et al; Mol Endocrinol 4: 1105, 1990
0053	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr			normal	normal	Found in 2 unrelated fam. Abolishes dimerization	Male	Ambiguous	pos	Gast et al; Mol & Cell Endocrinol 111: 93-98, 1995
0434	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr			normal	normal	Somatic mosaicism	Male	Ambiguous		Holterhus et al; Pediatric Res 46: 684-690, 1999
0510	PAIS	Substitut	3	DBD	*	596	Ala ⇒ Thr			normal	normal	partial transactivation in COS cells	Male	Ambiguous		Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0054	PAIS	Substitut	3	DBD	*	597	Ser ⇒ Gly			normal	normal	High dissoc. rate. Also has Arg617Pro (CGG to CCG) mut.	Female	Ambiguous		Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0390	PAIS	Substitut	3	DBD		597	Ser ⇒ Thr					Severe hypospadias and cryptorchidism	Male	Ambiguous		Nordenskjold et al; Urological Res. 27: 49-55, 1999
0055	CAIS	Substitut	3	DBD		601	Cys ⇒ Phe						Female	Normal	pos	Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-70 1994

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing		Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven Exon Domain	Qp Position	Change	Amino acid	Base	Spot	Base		Male	Female		
Phenotype													
0056 PAIS	Substitut 3	DBD	604	Asp ⇒ Tyr	GAT ⇒ TAT					Male	Ambiguous		Hiort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0057 CAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Stop	CGA ⇒ TGA			zero		Female	Normal		Brown et al; Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993
0511 CAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Stop	CGA ⇒ TGA			zero		Female	Normal		Giwerman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0058 PAIS and breast cancer	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA					Male	Ambiguous	pos	Wooster et al; Nat Genet 2:132, 1992
0059 PAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA			normal normal		Male	Ambiguous	pos	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0060 PAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA					Female	Ambiguous		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0347 PAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA				Patient successfully treated with testosterone enanthate	Male	Ambiguous		Weidemann et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 1173-1176, 1998
0393 PAIS	Substitut 3	DBD	* 607	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA				Germ cell tumour - in undescended testis	Female	Normal		Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0412 CAIS	Deletion 3	DBD	608	⇒	⇒				Mullerian ducts pres. 5nt. del frameshift & stop in codon 619	Female	Normal		Chen et al; Fertility & Sterility 72: 170-173, 1999
0061 PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys	AGG ⇒ AAG			normal normal		Male	Ambiguous		Saunders et al; Clin Endocrinol 37:214, 1992
0062 PAIS and breast cancer	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys	AGG ⇒ AAG			normal normal		Male	Ambiguous		Lobaccaro et al; Hum Mol Genet. 2:1799, 1993
0322 PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys	AGG ⇒ AAG			normal normal	Defective nuclear localization	Male	Ambiguous		Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997
0352 PAIS	Substitut 3	DBD	608	Arg ⇒ Lys	AGG ⇒ AAG					Male	Ambiguous	pos	Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	QpG Position	Change	Amino acid	Base					
			Exon	spot	Base	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd		
0481 PAIS	Substitut 3	DBD	608	2185	Arg ⇒ Lys AGG ⇒ AAG				normal high			Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0063 PAIS	Substitut 3	DBD	*	610	Asn ⇒ Thr AAT ⇒ ACT				normal low			Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0496 CAIS	Substitut 3	DBD	611	2193	Cys ⇒ Tyr TGT ⇒ TAT							Mockel et al; Geburtsh. und Frauen. 60: 232-234, 2000
0064 CAIS	Deletion	DBD	615	2204-6	Arg ⇒ 0 TCTCG ⇒ TGT		27	23	normal normal		pos	Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994
0512 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ Gly CGT ⇒ GGT							Giwerzman et al; Hormone Research 53: 83-88, 2000
0065 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT		25	23	low high		pos	Beitel et al; Hum Mol Genet. 3:21, 1994
0066 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				normal normal		pos	Mowszowicz et al; Mol Endocrinol 7:861-869, 1993
0067 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Brown et al; Eur J Pediatr 152 (Suppl 2): S62, 1993
0068 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Ris-Stalpers et al; Pediatr Res 36: 227, 1994
0348 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Cabral et al; Brazilian J Mol & Biol Res. 31: 775-778, 1998
0353 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0354 CAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0069 PAIS	Substitut 3	DBD	*	615	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT							Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	spot	hot Amino acid	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd				
0070 PAIS		Substituit 3	DBD		615		Arg⇒Pro CGT⇒CCT					Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0445 CAIS		Substituit 3	DBD		2206		Arg⇒Pro CGT⇒CCT				normal high	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0071 PAIS		Substituit 3	DBD	*	616		Leu⇒Arg CTT⇒CGT				normal normal	Female	Ambiguous	pos	De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994
0072 CAIS		Substituit 3	DBD		616		Leu⇒Pro CTT⇒CCT					Female	Normal		Mebaraki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0073 CAIS		Substituit 3	DBD	*	616		Leu⇒Pro CTT⇒CCT				normal normal	Female	Normal		Lobaccaro et al; Mol Cell Endocrinol, 5: 137-147, 1996
0074 PAIS		Substituit 3	DBD	*	2209		Arg⇒Pro CGG⇒CCG				normal normal	Female	Ambiguous	pos	Marcelli et al; J Clin Invest. 87: 1123, 1991
0075 PAIS		Substituit 3	DBD	*	617		Arg⇒Pro CGG⇒CCG				normal normal high	Female	Normal		Zoppi et al; Mol Endocrinol 6:409, 1992
0431 Prostate cancer		Substituit 3	DBD	*	619		Cys⇒Tyr TGT⇒TAT				low high	Male	Normal		Nazereth et al; Mol Endocrinol 13: 2065-2075, 1999
0491 Prostate cancer		Substituit 3	DBD		2218		Cys⇒Tyr TGT⇒TAT					Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0076 CAIS		Deletion	3-8				⇒ ⇒					Female	Normal		Brown et al, Eur J Pediatr (Suppl 2) 152: S62, 1993
0077 MAIS		Deletion	4	LBD			⇒ ⇒					Male	Normal	neg	Aiken et al; Am J Obs & Gyn. 165:1891-1894, 1991
0078 CAIS		Deletion	4	LBD	*		⇒ ⇒					Female	Normal	pos	Lobaccaro et al; Mol & Cellular Endocrinology 111: 21-8, 1995
0306 Prostate cancer		Substituit 4			629		Arg⇒Gln CGG⇒CAG				1 of 6 of hormone-independent D2 patients- somatic mut	Male	Normal		Wang et al; Japanese J of Urology 88: 550-556 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	hot	Amino acid	Base	Gln #	Poly	Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile				
0079	Prostate cancer	Substitut 4		4	630	Lys ⇒ Thr AAG ⇒ ACG								Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0400	CAIS	Substitut 4		LBD	640	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG					zero			Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0429	CAIS	Substitut 4		LBD	640	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG					zero			Female	Normal		Uehara et al; Am J Med Genet. 86: 107-111, 1999
0080	PAIS	Substitut 4		LBD	645	Ala ⇒ Asp GCT ⇒ GAT								Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0334	Normal	Substitut 4		LBD	645	Ala ⇒ Asp GCT ⇒ GAT								Male	Normal		Nordenskjold et al; Human Mutation. 11: 339, 1998
0081	Prostate cancer	Substitut 4		LBD	647	Ser ⇒ Asn AGC ⇒ AAC								Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0555	PAIS	Substitut 4		LBD	653	Glu ⇒ Lys GAG ⇒ AAG		20						Male	Ambiguous		Lundberg et al; J Clin Endocrinol & Metab 87: 2023-2028, 2002
0517	CAIS	Substitut 4		LBD	657	Gln ⇒ Stop CAG ⇒ TAG								Female	Normal		Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0082	PAIS	Substitut 4		LBD	664	Ile ⇒ Asn ATT ⇒ AAT		22			low		norm				Pinsky et al; Clin Inv Med 15: 456, 1992
0083	Prostate cancer	Substitut 4		LBD	670	Gln ⇒ Arg CAG ⇒ CGG								Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0084	PAIS	Substitut 4		LBD	671	Pro ⇒ His CCC ⇒ CAC								Male	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0085	Prostate cancer	Substitut 4		LBD	672	Ile ⇒ Thr ATC ⇒ ACC								Male	Normal		Tilley et al; Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0086	CAIS	Substitut 4		LBD	677	Leu ⇒ Pro CTG ⇒ CCG					zero			Female	Normal	pos	Belsham et al; Human Mutation 5: 28-33, 1995

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	CpG position Exon hot spot Amino acid Base	Change Amino acid Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k					
0087 CAIS	Substitut 4	LBD	681 2403 Glu ⇒ Lys GAG ⇒ AAG							Female	Normal		Hior et al; J Clin Endocrinol Metab 77: 262-266, 1993
0394 CAIS	Substitut 4	LBD	681 2403 Glu ⇒ Lys GAG ⇒ AAG						Germ cell tumour in undescended testis	Female	Normal		Chen et al; Human Reproduction 14: 664-670, 1999
0534 PAIS	Substitut 4	LBD	682 2406 Pro ⇒ Thr CCA ⇒ ACA			low				Female	Ambiguous		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0089 Prostate cancer	Substitut 4	LBD	683 2410 Gly ⇒ Ala GGT ⇒ GCT						Somatic mutation - transactivation normal	Male	Normal		Koivisto et al; Cancer Research 57: 314-319, 1997
0090 CAIS	Substitut 4	LBD	684 2412 Val ⇒ Ile GTA ⇒ ATA			zero				Female	Normal		Mebaraki et al; 75th US Endo Soc Meeting, Abstr 602, 1993
0091 PAIS	Substitut 4	LBD	686 2418 Cys ⇒ Arg TGT ⇒ CGT							Male	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0092 PAIS	Substitut 4	LBD	687 2422 Ala ⇒ Val GCT ⇒ GTT							Male	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0093 CAIS	Substitut 4	LBD	688 Gly ⇒ Glu GGA ⇒						de novo mutation	Female	Normal	neg	Hior et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0446 CAIS	Substitut 4	LBD	688 2424 Gly ⇒ Stop GGA ⇒ TGA			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0094 PAIS	Deletion 4	LBD	690 2428-30 Asp ⇒ 0 ACG ⇒ 0										Schwartz et al; Horm Res 41:117 Abstr 244, 1994
0095 CAIS	Deletion 4	LBD	692 2436-8 Asn ⇒ 0 AAC ⇒ 0				normal high		* Three nucleotide deletion	Female	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0096 CAIS	Substitut 4	LBD	695 2445 Asp ⇒ His GAC ⇒ CAC	*		low				Female	Normal	neg	Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991
0097 CAIS	Substitut 4	LBD	695 2445 Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC	*		normal normal high			mutation found in two unrelated families	Female	Normal	pos	Ris-Stalpers et al; Mol Endocrinol 5:1562, 1991

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG spot	Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	hot	Amino acid	Amino acid	Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd					
0098	PAIS	Substitut 4	LBD	*	695	Asp ⇒ Asn	GAC ⇒ AAC						de novo mutation	Female	Ambiguous		Hiot et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0335	CAIS	Substitut 4	LBD		695	Asp ⇒ Val	GAC ⇒ GTC	21					mutation found in two siblings	Female	Normal	pos	Dork et al; Human Mutation 11: 337-339, 1998
0447	CAIS	Substitut 4	LBD		700	Leu ⇒ Met	TTC ⇒ ATG							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0448	CAIS	Substitut 4	LBD		701	Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0518	PAIS	Substitut 4	LBD		701	Leu ⇒ Ile	CTC ⇒ ATC										Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0099	Prostate cancer	Substitut 4	LBD		701	Leu ⇒ His	CTC ⇒ CAC						Somatic mutation	Male	Normal		Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993
0326	Prostate cancer	Substitut 4	LBD		701	Leu ⇒ His	CTC ⇒ CAC						Somatic mutation	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0408	MDA PCa-Za	Substitut 4	LBD		701	Leu ⇒ His	CTC ⇒ CAC			normal low			Som. mut. Prostate cancer cell line. Also has Thr877Ala	Male	Normal		Zao et al; J of Urology 162: 2192-2199, 1999
0100	CAIS	Substitut 4	LBD		702	Ser ⇒ Ala	TCT ⇒ GCT			zero				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0101	PAIS	Substitut 4	LBD	*	703	Ser ⇒ Gly	AGC ⇒ GGC			low high				Male	Ambiguous		Radnayr et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997
0449	CAIS	Substitut 4	LBD	*	703	Ser ⇒ Gly	AGC ⇒ GGC							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0559	CAIS	Substitut 4	LBD		705	Asn ⇒ Tyr	AAT ⇒ TAT						Sister a carrier	Female	Normal		Sills et al; Int J Mol Med 9: 45-48, 2002
0102	CAIS	Substitut 4	LBD		705	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT			zero				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	Proven Exon Domain	CpG Position	Change Amino acid	Base	Poly Gln #	Poly Gly #					
Phenotype			spot	Base								
0103 CAIS	Substituit 4	LBD	705	Asn ⇒ Ser AAT ⇒ AGT				zero	Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0104 CAIS	Substituit 4	LBD	705	Asn ⇒ Ser AAT ⇒ AGT					Female	Normal		Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995
0482 PAIS	Substituit 4	LBD	705	Asn ⇒ Ser AAT ⇒ AGT				normal high				Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0105 CAIS	Substituit 4	LBD	707	Leu ⇒ Arg CTG ⇒ CCG					Female	Normal		Lumbroso et al; J Clin Endo & Metab 81: 1984-1988, 1996
0106 PAIS	Substituit 4	LBD	708	Gly ⇒ Ala GGA ⇒ GCA					Male	Ambiguous		Hiort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0314 PAIS	Substituit 4	LBD	708	Gly ⇒ Ala GGA ⇒ GCA					Male	Ambiguous		Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997
0107 CAIS	Substituit 4	LBD	708	Gly ⇒ Val GGA ⇒ GTA				zero	Male	Ambiguous	pos	Auchus et al; 77th US Endo Soc Meeting, Abstr P1-508 1995
0450 CAIS	Substituit 4	LBD	710	Arg ⇒ Thr AGA ⇒ ACA				zero	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0525 PAIS	Substituit 4	LBD	711	Gln ⇒ Glu CAG ⇒ GAG				v low	Female	Ambiguous	pos	Lumbroso et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-29, 2001
0535 PAIS	Substituit 4	LBD	711	Gln ⇒ Glu CAG ⇒ GAG				normal	Female	Ambiguous	pos	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0108 PAIS	Substituit 4	LBD	712	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ GTT				normal high	Male	Ambiguous	pos	Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0505 PAIS	Substituit 4	LBD	712	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ GTT				normal high	Male	Ambiguous	pos	Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000
0506 PAIS	Substituit 4	LBD	712	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ GTT				normal high	Male	Ambiguous	pos	Hiort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon	Domain	hot spot	Amino acid	Base	Poly Gln #	Poly Gly #	B _{max}	K _d				
0507	PAIS	Substituit	4	LBD	*	712	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ GTT			normal high		Male	Ambiguous	pos	Hior et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3245-3250, 2000
0109	Prostate cancer	Substituit	4	LBD	*	715	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			normal		Male	Normal		Culig et al; Mol Endocrinol 7:1541-1550 1993
0110	Prostate cancer	Substituit	4	LBD	*	715	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			normal		Male	Normal		Bubley et al 87th Am Assoc Cancer Res Meet Abstr. 1680, 1996
0111	CAIS	Substituit	4	LBD		718	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TGA			zero		Female	Normal	pos	Sai et al; Am J Hum Genet 46:1095, 1990
0112	Prostate cancer	Substituit	4	LBD		720	Lys ⇒ Glu AAG ⇒ GAG					Male	Normal		Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996
0113	Prostate cancer	Substituit	4	LBD		721	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC					Male	Normal		Taplin et al. New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0114	CAIS	Substituit	4	LBD		722	Leu ⇒ Phe TTG ⇒					Female	Normal		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0451	CAIS	Substituit	4	LBD		723	Pro ⇒ Ser CCT ⇒ TCT			normal high		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0452	CAIS	Substituit	4	LBD		724	Gly ⇒ Ser GGC ⇒ AGC			zero		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0453	CAIS	Substituit	4	LBD		724	Gly ⇒ Asp GGC ⇒ GAC			zero		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0115	CAIS	Deletion	4-8	LBD			⇒ ⇒			zero		Female	Normal		Brown et al; Proc Natl Acad Sci 85:8151, 1988
0116	CAIS	Deletion	5	LBD			⇒ ⇒			zero		Female	Normal	pos	Maclean et al; J Clin Invest, 91:1123, 1993
0117	CAIS	Substituit	5	LBD			Tyr ⇒ Arg ⇒			zero		Female	Normal		Marcelli et al; 74th US Endo Soc Meetings: Abstr. 224, 1992

Accession #		Pathogenicity		CpG Position		Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
		Phenotype	Mutation type	Exon Domain	hot spot	Amino acid Base	Position Base	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0118	PAIS	Substitut	5	LBD		Phe ⇒ Leu TTC ⇒ CTC	725 2535				normal normal		Male	Ambiguous		Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0391	PAIS	Substitut	5	LBD		Phe ⇒ Leu TTC ⇒ CTC	725 2535					Hypospadia and cryptorchidism		Male	pos	Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999
0119	Prostate cancer	Substitut	5	LBD	*	Arg ⇒ Leu CGC ⇒ CTC	726 2539				normal normal		Male	Normal	pos	Elo et al; J Clin Endocrinol Metab, 80: 3494-3500, 1995
0508	Prostate cancer	Substitut	5	LBD	*	Arg ⇒ Leu CGC ⇒ CTC	726 2539					Estimated that 2% of Finnish CAP patients have this mutation		Male	pos	Mononen et al; Cancer Res 60: 6479-6481, 2000
0120	MAIS	Substitut	5	LBD		Asn ⇒ Lys AAC ⇒ AAG	727 2543					Oligospermia		Male		Yong et al; Lancet, 344: 826-827, 1994
0121	PAIS	Substitut	5	LBD		Leu ⇒ Ser TTA ⇒ TCA	728 2545				low					McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0122	Prostate Cancer	Substitut	5	LBD	*	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG	730 2550					Somatic mutation		Male		Newmark et al; Proc Natl AcadSci 89:6319, 1992
0123	Prostate Cancer	Substitut	5	LBD	*	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG	730 2550					Somatic mutation		Male		Petersiel et al; Int J Cancer 63: 544-550, 1995
0310	CAIS	Substitut	5	LBD		Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC	732 2556	19						Female		Ko et al; J Reprod. Med 42: 424- 427, 1997
0125	CAIS	Substitut	5	LBD	*	Asp ⇒ Tyr GAC ⇒ TAC	732 2556				high			Female		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0126	CAIS	Substitut	5	LBD		Asp ⇒ Tyr GAC ⇒ TAC	732 2556				zero			Female		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0127	CAIS	Substitut	5	LBD		Asp ⇒ Tyr GAC ⇒ TAC	732 2556							Female		Ghirri and Brown; Pediatr Res 33: Abstr 95, 1993
0124	CAIS	Substitut	5	LBD		Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC	732 2556				high			Female		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Substituit	Domain	spot	Base	Base	Gln #	Poly	Gly #	Bmax	Kd					
0128	PAIS	Substituit	5	LBD		733	Gln ⇒ His CAG ⇒ CAT						This patient was a mosaic for wt. & mut. alleles- de novo mut.	Female	Ambiguous	neg	Hiort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0129	PAIS	Substituit	5	LBD		737	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT				low						Quigley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0530	CAIS	Substituit	5	LBD	*	739	Tyr ⇒ Asp TAC ⇒ GAC				zero		no transactivation in COS-1 cells	Female	Normal		Suzuki et al. Int. J Andrology 24: 183-188, 2001
0130	CAIS	Substituit	5	LBD	*	741	Trp ⇒ Arg TGG ⇒ CGG				low			Female	Normal	neg	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0360	Prostate cancer	Substituit	5	LBD		741	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0552	Prostate cancer	Substituit	5	LBD		741	Trp ⇒ Cys TGG ⇒ TGG						Treated with bicalutamide - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr. 1738
0131	PAIS	Substituit	5	LBD		742	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG					high					Ris-Stalpers et al; Pediatric Res. 36: 227 -234, 1994
0341	PAIS	Substituit	5	LBD		742	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG									pos	Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0132	PAIS	Substituit	5	LBD	*	742	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA				normal high			Female	Ambiguous		Batch et al; Hum Mol Genet 1:497, 1992
0519	CAIS	Substituit	5	LBD		743	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ CGG							Female	Normal		Chavez et al; Clin Genet 59:: 185-188, 2001
0133	PAIS	Substituit	5	LBD	*	743	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG				low	high	Transcription only at high conc of androgen	Female	Ambiguous		Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998
0134	PAIS	Substituit	5	LBD		743	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG				normal normal						Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab 77:103-107, 1993
0414	CAIS	Substituit	5	LBD		743	Gly ⇒ Val GGG ⇒ GTG				zero		de novo mutation	Female	Normal		Lobaccaro et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 44: 211-216, 1993

Accession #		Pathogenicity		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference	
		Phenotype	Mutation type	proven Exon Domain	CpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Gln #						Poly Gly #
0536	CAIS	Substitut	5	LBD	743	Gly ⇒ Glu CGG ⇒ GAG	2590		normal		Female	Normal	Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-56, 2001
0361	Prostate cancer	Deletion	5	LBD	743	Gly ⇒ Gly GGAG ⇒ GGC	2591				Male	Normal	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0135	CAIS	Substitut	5	LBD	744	Leu ⇒ Phe CTC ⇒ TTC	2592						Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0362	Prostate cancer	Substitut	5	LBD	744	Leu ⇒ Phe CTC ⇒ TTC	2592				Male	Normal	Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0136	PAIS	Substitut	5	LBD	745	Met ⇒ Thr ATG ⇒ ACG	2597		zero				Ris-Stalpers et al; Pediatric Res 36: 227-234, 1994
0137	PAIS	Substitut	5	LBD	746	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG	2598						Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0138	PAIS	Substitut	5	LBD	746	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG	2598				Male	Ambiguous	Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0492	Prostate cancer	Substitut	5	LBD	748	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC	2604				Male	Normal	Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0139	PAIS	Substitut	5	LBD	748	Ala ⇒ Asp GCC ⇒ GAC	2605		low	high			Also Ser865Pro; Gln867Stop and Gln919Arg ;Som mut
0363	Prostate cancer	Substitut	5	LBD	748	Ala ⇒ Val GCC ⇒ GTC	2605				Male	Normal	Abnormal dissociation
0140	CAIS	Substitut	5	LBD	749	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG	2607				Female	Normal	Somatic mutation
0141	CAIS	Substitut	5	LBD	749	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG	2607				Female	Normal	pos
0483	PAIS	Substitut	5	LBD	749	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG	2607		normal high		Female	Normal	pos
													Jakubiczka et al; Hum Genet 90:311-2, 1992
													Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding			Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
Accession #	Phenotype	Mutation type	Proven Exon Domain	CpG spot	Position Amino acid	Change Amino acid	Gln #	Poly Gly #				
					Base	Base						
0364	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		749	Met ⇒ Ile ATC ⇒ ATA			Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0365	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		2609	Gly ⇒ Ser GGC ⇒ AGC			Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0142	CAIS	Substituit 5	LBD	*	750	Gly ⇒ Asp GGC ⇒ GAC			Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec Biol 61: 19-26, 1997
0143	CAIS	Substituit 5	LBD		2611	Gly ⇒ Asp GGC ⇒ GAC			Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting Abstr 1506, 1992
0144	CAIS	Substituit 5	LBD		751	Trp ⇒ Arg TGG ⇒ AGG			Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0366	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		2613	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG			Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0367	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG			Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0368	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		2614	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TAG			Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0401	CAIS	Substituit 5	LBD		751	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TGA			Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0145	CAIS	Substituit 5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med 15:456, 1992
0146	CAIS	Substituit 5	LBD	*	2616	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0342	CAIS	Substituit 5	LBD	*	752	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			Female	Normal		Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
0402	CAIS	Substituit 5	LBD	*	2616	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999

Accession #	Phenotype	Pathogenicity		Mutation type	Exon	CpG Position		Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
		proven	Domain	spot	hot	Amino acid	Base		Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0147	CAIS	Substitut	5 LBD	*	752	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA				zero		Mutation found in two unrel. families. Equivalent to tfm rat	Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0148	CAIS	Substitut	5 LBD	*	752	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA				zero		Equivalent to tfm rat	Female	Normal		Evans; J Endocrinol 135 Suppl. Abstr P26, 1992
0333	CAIS	Substitut	5 LBD	*	752	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA							Female	Normal	pos	Komori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998
0349	CAIS	Substitut	5 LBD	*	752	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA							Female	Normal		Cabral et al; Brazilian J Med & Biol Res. 31: 775-758, 1998
0497	CAIS	Substitut	5 LBD	*	752	Arg ⇒ Gln	CGA ⇒ CAA						Bilateral testicular tumors	Female	Normal		Sakai et al; International J of Urology 7: 390-392, 2000
0149	CAIS	Substitut	5 LBD		754	Phe ⇒ Val	TTC ⇒ GTC				zero			Female	Normal		Lobaccaro et al; Hum Mol Genet 2:1041-1043, 1993
0150	CAIS	Substitut	5 LBD		754	Phe ⇒ Val	TTC ⇒ GTC							Female	Normal		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0369	Prostate cancer	Substitut	5 LBD		754	Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ CTC						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0151	PAIS	Substitut	5 LBD		754	Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ TTA							Male	Ambiguous		Hior et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0152	PAIS	Substitut	5 LBD	*	754	Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ TTA				normal high			Male	Ambiguous		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0370	Prostate cancer	Substitut	5 LBD		755	Thr ⇒ Ala	ACC ⇒ GCC						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0153	PAIS	Substitut	5 LBD		756	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT							Male	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0532	MAIS	Substitut	5 LBD	*	756	Asn ⇒ Ser	AAT ⇒ AGT				high		Severe oligospermia-transactivation 38% of wt.	Male	Normal		Giwerzman et al; Clin Endocrinol 54: 827-834, 2001

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven	Exon	QpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
							Base	Amino acid	spot	Base	Hot	Position	Domain				
0300	Prostate cancer	Substituit 5	LBD	*	757	Val ⇒ Ala	GTC ⇒ GCC							Male	Normal		James et al; 79th US Endo Soc Meeting, Abstr P2-484, 1997
0493	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		2632	Val ⇒ Ala	GTC ⇒ GCC							Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0346	PAIS	Substituit 5	LBD	*	758	Asn ⇒ Thr	AAC ⇒ ACC										Yong et al; Mol & Cell Endocrinol. 137: 41-50, 1998
0371	Prostate cancer	Substituit 5	LBD		2635	Asn ⇒ Thr	AAC ⇒ ACC							Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0154	CAIS	Substituit 5	LBD		759	Ser ⇒ Pro	TCC ⇒ CCC							Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0155	CAIS	Substituit 5	LBD		2637	Ser ⇒ Phe	TCC ⇒ TTC							Female	Normal		Brown et al; 74th US Endo Soc Meeting, Abstr 1506, 1992
0156	CAIS	Substituit 5	LBD	*	759	Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC							Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0157	CAIS	Substituit 5	LBD		2646	Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC							Female	Normal		Quigley et al; Endocrin. Reviews, 16:271, 1995
0158	PAIS	Substituit 5	LBD	*	762	Tyr ⇒ Cys	TAC ⇒ CAC							Male	Ambiguous	pos	McPhaul et al; J Clin Inv 87:1413,1991;Batch&al Arc Dis Ch 68:453
0159	PAIS	Substituit 5	LBD		2650	Tyr ⇒ Cys	TAC ⇒ TGC							Male	Ambiguous		Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0405	PAIS	Substituit 5	LBD		763	Tyr ⇒ Cys	TAC ⇒ TGC							Male	Ambiguous		Batch et al; Arch Disease Child 68: 453, 1993
0484	PAIS	Substituit 5	LBD		2650	Tyr ⇒ Cys	TAC ⇒ TGC										Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0485	PAIS	Substituit 5	LBD		763	Tyr ⇒ Cys	TAC ⇒ TGC										Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding			Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Exon proven	Domain			hot spot	Amino acid	Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax				
0372	Prostate Cancer	Substitut 5	LBD		763	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC						Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0160	CAIS	Substitut 5	LBD	*	764 2652	Phe ⇒ Leu TTC ⇒		low		high		Female	Normal	neg	Marcelli et al; J clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0161	CAIS	Substitut 5	LBD		764 2652	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ CTC		zero				Female	Normal		Ris-Stalpers et al; Pediatric Res,36; 227-234, 1994
0162	CAIS	Substitut 5	LBD		764 2654	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTG		low		normal		Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0163	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC		zero				Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0164	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC		zero				Female	Normal		Merkabi et al;75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993
0165	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Sweet et al; Fertil Sterility 58: 703, 1992
0166	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0311	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC	27					Female	Normal		Ko et al; J Reprod. Med 42: 424- 427, 1997
0382	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Giwerzman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0454	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0455	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0456	CAIS	Substitut 5	LBD	*	765 2655	Ala ⇒ Thr GCC ⇒ ACC						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Position	Change	Base	Thermolabile					
			Exon	spot	Amino acid		K_d					
			Domain	Base			B_{max}					
0520 PAIS		Substituit	5	765	Ala \Rightarrow Ser							Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
			LBD	2655	GCC \Rightarrow TCC							
0167 CAIS		Substituit	5	765	Ala \Rightarrow Val	20	zero		Female	Normal		Pinsky et al, Clin Inv Med, 15:456, 1992
			LBD	2656	GCC \Rightarrow GTC							
0168 CAIS		Substituit	5	766	Pro \Rightarrow Ser		low	high	Female	Normal	pos	Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
			LBD	2658	CCT \Rightarrow TCT							
0457 CAIS		Substituit	5	766	Pro \Rightarrow Ser				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
			LBD	2658	CCT \Rightarrow TCT							
0543 CAIS		Substituit	5	766	Pro \Rightarrow Ala		normal high		Female	Normal		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
			LBD	2658	CCT \Rightarrow ATG							
0169 CAIS		Deletion	5	766	Pro \Rightarrow Pro				Female	Normal	pos	Baldazzi et al; Hum Mol Genet 3:1169-1170, 1994
			LBD	2660	CCAT \Rightarrow CCG							
0388 CAIS		Deletion	5	766	Pro \Rightarrow Pro				Female	Normal		Chung et al; Molecules & Cells 8: 741-745, 1998
			LBD	2660	CCAT \Rightarrow CCG							
0458 CAIS		Deletion	5	766	Pro \Rightarrow Pro				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
			LBD	2660	CCAT \Rightarrow CCG							
0459 CAIS		Deletion	5	766	Pro \Rightarrow Pro				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
			LBD	2660	CCAT \Rightarrow CCG							
0561 CAIS		Deletion	5	766	Pro \Rightarrow Pro				Female	Normal		Guillen et al; An Esp Pediatr 56: 341-352, 2002
			LBD	2660	CCAT \Rightarrow CCG							
0170 CAIS		Substituit	5	767	Asp \Rightarrow Glu		v low		Female	Normal		Lobaccaro et al; Pediatr Res, 33, Abstr 115, 1993
			LBD	2663	GAT \Rightarrow GAG							
0343 CAIS		Substituit	5	767	Asp \Rightarrow Glu				Female	Normal		Melo et al; 80th US Endo Soc Meeting Abstr P2-44, 1998
			LBD	2663	GAT \Rightarrow GAG							
0544 PAIS		Substituit	5	768	Leu \Rightarrow Met		normal high		Female	Ambiguous		Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
			LBD	2664	CTG \Rightarrow ATG							

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG position	Change	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon Domain	hot spot	Amino acid Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0460	CAIS	Substitut 5	LBD		768	Leu ⇒ Pro CTG ⇒ CCG						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0171	PAIS	Substitut 5	LBD		2665	Asn ⇒ His AAT ⇒ CAT						Female	Ambiguous		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0526	PAIS	Substitut 5	LBD	*	771 2673	Asn ⇒ His AAT ⇒ CAT				high	Size & level of expression of AR normal	Female	Ambiguous		Zhu et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-34, 2001
0172	CAIS	Substitut 5	LBD		772 2676	Glu ⇒ Stop GAG ⇒ TAG			zero			Female	Normal		Inasaki et al; Endocrine Journal 42: 643-648 1995
0173	PAIS	Substitut 5	LBD		772 2677	Glu ⇒ Gly GAG ⇒ GGG			low	high					Tincello et al; Clinical Endocrinology 46: 497-506, 1997
0174	PAIS	Substitut 5	LBD	*	772 2677	Glu ⇒ Ala GAG ⇒ GCG	25	23	normal	normal high		Male	Ambiguous		Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999
0336	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC	26	23	normal	normal		Female	Normal		Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0176	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC	27	19	zero			Female	Normal	pos	Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0177	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero			Female	Normal		Mebarki et al; 72nd US Endo Soc Meeting, Abstr 791, 1990
0178	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC						Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0179	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low	high		Female	Normal	neg	Marcelli et al; J Clin Endocrinol & Metab 73: 318, 1991
0180	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC						Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0331	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774 2682	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC						Female	Normal		Konori et al; Arch Gynecol & Obstetrics 261: 95-100, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
			Domain	Exon	hot spot	Amino acid	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	Thermolabile				
0175	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys	CGC ⇒ TGC			v low			Female	Normal		Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990
0355	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ Cys	CGC ⇒ TGC					mosaic-de novo mutation	Female	Normal	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0181	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC			normal high	high	* mutation found in two unrelated families	Female	Normal	pos	Prior et al; Am J Hum Genet, 51:143, 1992
0182	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC			low	normal	*	Female	Normal		Batch et al; Hum Mol Genet, 1:497, 1992
0183	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC			v low	high		Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0184	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC						Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet, 63: 218-222, 1996
0461	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC			zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0462	CAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0185	PAIS	Substitut 6	LBD	*	774	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC									Quicley et al; Endocrin Reviews 16: 271, 1995
0186	CAIS	Substitut 6	LBD	*	779	Arg ⇒ Trp	CGG ⇒ TGG						Female	Normal		Hjort et al; Hum Mol Genet 3: 1163-1166 1994
0187	CAIS	Substitut 6	LBD	*	779	Arg ⇒ Trp	CGG ⇒ TGG						Female	Normal		Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0188	CAIS	Substitut 6	LBD	*	779	Arg ⇒ Trp	CGG ⇒ TGG						Female	Normal		Sinnecker et al; Eur J Pediatr. 156: 7-14, 1997
0463	CAIS	Substitut 6	LBD	*	779	Arg ⇒ Trp	CGG ⇒ TGG						Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position spot Exon	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Proven	Domain			Gln #	Poly Gly #	Bmax Kd	Kd					
0189	PAIS	Substitut 6	*	LBD	780	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA			normal high	high	*	Female	Ambiguous		Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0190	PAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA	20	23	normal high	high	1 family member - male, Rest of family - females	Female / Male	Ambiguous	pos	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0191	PAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA									Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 53: 443, 1995
0192	PAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA					A brother to mutation 0305	Male	Ambiguous	pos	Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0305	CAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA					2 sisters to mutation 0192	Female	Normal	pos	Rodien et al; J Clin Endo & Metab 81: 2904-2908, 1996
0193	CAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA						Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0464	CAIS	Substitut 6		LBD	780 2702	Met ⇒ Ile ATG ⇒ ATA			low	high		Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0194	Prostate cancer	Substitut 6		LBD	782 2707	Ser ⇒ Asn AGC ⇒ AAC					Somatic mutation	Male	Normal		Tilley et al; 2: Clinical Cancer Res. 2: 277-285, 1996
0383	CAIS	Substitut 6	*	LBD	784 2713	Cys ⇒ Tyr TGT ⇒ TAT			zero		No transactivation capacity	Female	Normal		Giwerman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0195	CAIS	Substitut 6	*	LBD	786 2718	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA			zero			Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0557	CAIS	Substitut 6	*	LBD	786 2718	Arg ⇒ Stop CGA ⇒ TGA						Female	Normal		Ignacak et al; J Appl Genet 43: 109-114, 2002
0196	CAIS	Substitut 6	*	LBD	787 2721	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG			zero			Female	Normal	pos	Nakao et al; J Clin Endocrinol Metab, 74:1152, 1992
0406	MAIS	Substitut 6		LBD	788 2726	Arg ⇒ Ser AGG ⇒ AGT	24	23	normal	normal high	* Gynocomastic and infertility	Male	Ambiguous	pos	Lumroso et al 81st. US endo Soc Meetings Abstr. P3-288, 1999

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position Exon hot spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Domain	Base		Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0197	MAIS	Substituit 6	*	LBD	790	Leu ⇒ Phe CTC ⇒ TTC			normal low	*		Male	Near-normal male		Tsukada et al; J Clin Endocrinol Metab, 79:1202, 1994
0198	MAIS	Substituit 6		LBD	793	Glu ⇒ Asp GAG ⇒ GAC			normal normal		Inconsistent increases in k	Male	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0397	Normal	Substituit 6		LBD	793	Glu ⇒ Asp GAG ⇒ GAC					Homosexual individual	Male	Normal		Macke et al; Am J Human Genetics 53: 844-852, 1993
0199	CAIS	Substituit 6		LBD	794	Phe ⇒ Ser TTT ⇒ TCT						Female	Normal		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0200	CAIS	Substituit 6		LBD	794	Phe ⇒ Ser TTT ⇒ TCT						Female	Normal		Jakubiczka et al Human Mutation 9: 57-61, 1997
0201	CAIS	Substituit 6	*	LBD	796	Trp ⇒ Stop TGG ⇒ TGA			v low			Female	Normal		Marcelli at al; J Clin Invest 85: 1522, 1990
0202	PAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA			normal normal	*		Female	Ambiguous		Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0203	PAIS	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA			normal normal						Quigley et al; Endocrine Reviews 16: 271, 1995
0204	PAIS	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA						Female	Ambiguous		Hjort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0205	Prostate cancer	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA					Also present in genomic DNA	Male	Normal		Evans et al; Prostate 28: 162-171, 1996
0399	Prostate cancer	Substituit 6		LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA					Somatic mutation Stage 4 tumor	Male	Normal		Castagnaro et al; Verh. Dtsch. Ges. Path. 77; 119-123, 1993
0340	MAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA			normal		Azoospermia	Male	Normal		Hjort et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2810-2815, 2000
0381	MAIS	Substituit 6	*	LBD	798	Gln ⇒ Glu CAA ⇒ GAA			normal		Azoospermia - defective transactivation	Male	Normal		Wang et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 4303-4309, 1998

Accession #		Pathogenicity		CpG Position		Change		Exon 1 tracts		Androgen Binding		Comments		Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Phenotype	Mutation	Exon	Domain	spot	Amino acid	Base	Base	Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd						
0542 CAIS	Deletion	6	LBD	800		Thr ⇒ Thr	ACC ⇒ ACC					Single nt. deletion causing frameshift & stop in codon 807	Female	Normal			Boehmer et al; J Clin Endocrinol & Metab 86: 4151-4160, 2001
0521 PAIS	Substitut	6	LBD	2762		Gln ⇒ Arg	CGG ⇒ CCG										Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0498 CAIS	Substitut	6	LBD	803		Glu ⇒ Lys	GAA ⇒ AAA			zero	zero		Female	Normal		pos	Sawai et al; J Hum Genet 45: 342-345, 2000
0206 PAIS	Substitut	6	LBD	806		Cys ⇒ Tyr	TGC ⇒ TAC										Brown et al; Eur J Pediatr 152: (Suppl 2) S62, 1993
0207 CAIS	Substitut	6	LBD	2779		Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG			low			Female	Normal			Morono et al; Human Mutation 6: 152-162, 1995
0208 CAIS	Substitut	6	LBD	807		Met ⇒ Arg	ATG ⇒ AGG			zero			Female	Normal			Adeyemo et al; Hum Mol Genet, 2:1809, 1993
0428 PAIS	Substitut	6	LBD	2782		Met ⇒ Thr	ATG ⇒ ACG			low		Treatment with topical DHT restored male genital development	Female	Ambiguous			Ong et al; Lancet 354: 1444-1445, 1999
0403 PAIS	Substitut	6	LBD	812		Leu ⇒ Phe	CTC ⇒ TTC						Female	Normal			Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0209 PAIS	Substitut	6	LBD	2796		Ser ⇒ Asn	AGC ⇒ AAC	20		normal		Hormone binding specificity altered.	Female	Ambiguous			Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0210 MAIS	Substitut	6	LBD	814		Ser ⇒ Asn	AGC ⇒ AAC	20		normal		Hormone binding specificity altered	Male	Normal		pos	Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0501 CAIS	Substitut	7	LBD	2803		Asp ⇒ Gln	GAT ⇒ GGT						Female	Normal			Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000
0211 CAIS	Substitut	7	LBD	819		Gly ⇒ Ala	GGG ⇒ GCG			normal high		* Also Leu 257 Pro, enhances thermolability	Female	Ambiguous		neg	Tanaka et al; Gynecological Endo. 12: 75-82, 1998
0212 PAIS	Substitut	7	LBD	2821		Leu ⇒ Val	CTG ⇒ GTG	24	23	normal normal			Female	Ambiguous			Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Change	Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	hot spot	Position	Base	Amino acid					
			Domain		Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0513	MAIS	Substitut 7	LBD	*	824					Male	Normal	pos	Giwerman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000
0514	MAIS	Substitut 7	LBD	*	824					Male	Normal	pos	Giwerman et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 2253-2259, 2000
0537	CAIS	Substitut 7	LBD		827					Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0522	CAIS	Substitut 7	LBD		830					Female	Normal		Chavez et al; Clin Genet 59: 185-188, 2001
0213	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831			zero		Female	Normal	pos	DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992
0214	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831			zero		Female	Normal		Tincello et al; J Endocrinol, 132 Suppl, Abstr 87, 1992
0215	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831			zero		Female	Normal		Ris-Stalpers et al; 74th Endo Soc Meeting, 1992
0384	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Giwerman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0465	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0500	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000
0515	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Chen et al; Fertility & Sterility 74: 182-183, 2000
0466	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0499	CAIS	Substitut 7	LBD	*	831					Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 2000

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Change		Poly Gly #	Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	Position	Base	Amino acid	Spot	Base	Exon 1 tracts					
				Domain	spot	Base	Amino acid	Base	Exon 1 tracts						
0216	CAIS	Substitut 7	*	LBD	831	2854	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA	*	low			Female	Normal	pos	Brown et al; Mol Endocrinol, 4:1759-72, 1990
0217	CAIS	Substitut 7	*	LBD	831	2854	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA		zero		Found in two unrelated families	Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992
0404	CAIS	Substitut 7		LBD	831	2854	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA		zero			Female	Normal		Yaegashi et al; Tohoku J of Exp Med 187: 263-272, 1999
0524	CAIS	Substitut 7		LBD	831	2854	Arg ⇒ Gln CGA ⇒ CAA		zero		Sertoli cell carcinoma	Female	Normal		Ko et al. Int. J. Gynecol. Pathol. 20: 196-199, 2001
0218	CAIS	Substitut 7	*	LBD	831	2854	Arg ⇒ Leu CGA ⇒ CTA	19	zero			Female	Normal		Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521, 1995
0307	CAIS	Substitut 7	*	LBD	831	2854	Arg ⇒ Leu CGA ⇒ CTA	16	zero			Female	Normal		Shkolny et al; Human Mol Genetics 4: 515-521, 1995
0219	CAIS	Substitut 7		LBD	834	2863	Tyr ⇒ Cys TAC ⇒ TGC		zero			Female	Normal		Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992
0392	PAIS	Substitut 7		LBD	838	2876	Leu ⇒ Leu CTC ⇒ CTI				Hypospadias and cryptorchidism - silent mutation	Male	Ambiguous		Nordenskjold et al Urological Res, 27: 49-55, 1999
0415	PAIS	Substitut 7		LBD	840	2880	Arg ⇒ Ser CGT ⇒ AGT					Male	Ambiguous	pos	Melo et al; Hum Mutat. 14: 353, 1999
0220	PAIS	Substitut 7	*	LBD	840	2880	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT	16	normal high	norm *		Male	Ambiguous	pos	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0221	PAIS	Substitut 7	*	LBD	840	2880	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT		low	high	Found in two unrelated individuals.	Female			McPhaul et al; J Clin Inv, 90: 2097, 1992
0222	PAIS	Substitut 7	*	LBD	840	2880	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT		normal high		Sibling of 0308	Female	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0308	PAIS	Substitut 7	*	LBD	840	2880	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT		normal high		Sibling of 0222	Male	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position	Change	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Domain	hot spot	Amino acid	Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd	Thermolabile					
0387	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ Cys CGT ⇒ TGT							Transcriptional activity only at high conc of androgen				Georget et al; J Clin Endocrinol & Metab 83: 3597-3603, 1998
0385	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ Gly CGT ⇒ GGT				low			Reduced transactivation				Giwerman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0337	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	19			normal high	high	*		Female	Ambiguous	pos	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0224	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT	18	24		normal high	high	*		Female	Ambiguous	pos	Beitel et al; J Clin Inv, 94: 546-554 1994
0225	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				high			Found in two unrelated families	Female	Ambiguous	pos in 1 fam	Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
0226	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				zero							McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0227	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				normal normal		*	In same fam. persons raised as males with ambiguous genitalia	Female	Ambiguous	pos	Imasaki et al; Eur J Endocrinol, 130: 569-574, 1994
0228	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				low							Lumbroso et al; Eur J Endocrinol 130: 327, 1994
0229	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				low							Imai et al; Annals of Clinical Biochem, 32: 482-486, 1995
0230	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT											Ghirri & Brown; Pediatr Res 33: Abstr.95, 1993
0231	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				low	high	high					Marcelli et al; J Clin Invest 94: 1642-1650, 1994
0232	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				normal high		*		Female	Ambiguous	pos	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0223	PAIS	Substitut	*	LBD	840	Arg ⇒ His CGT ⇒ CAT				low	high			Female	Ambiguous		De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		QpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts		Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven Exon Domain	hot			Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd					
0233	PAIS	Substituit 7	LBD		841	Ile ⇒ Ser ATC ⇒ AGC						Female	Ambiguous		Hior et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0234	CAIS	Substituit 7	LBD		2884	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT						Female	Normal	pos	Hior et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993
0235	PAIS	Substituit 7	LBD	*	842	Ile ⇒ Thr ATT ⇒ ACT			low	high	*	Male	Ambiguous	pos	Weidmann et al Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996
0494	Prostate cancer	Substituit 7	LBD		2887	Arg ⇒ Gly AGA ⇒ GGA						Male	Normal		Marcelli et al; Cancer Research 60: 944-949, 2000
0236	CAIS	Insertion 7	LBD		846	Asn ⇒ Lys AAT ⇒ AAA T			zero			Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem Mol Biol 53: 443, 1995
0467	CAIS	Insertion 7	LBD		2906	Asn ⇒ Lys AAT ⇒ AAA T			zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0237	CAIS	Substituit 7	LBD		848	Ser ⇒ Stop TCA ⇒ TGA			zero			Female	Normal		Wilson et al; J Clin Endocrinol Metab, 75:1474-8, 1992
0238	CAIS	Substituit 7	LBD		2920	Ser ⇒ Stop TCA ⇒ TGA			zero			Female	Normal		Jakubiczka et al; Human Mutation 9: 57-61, 1997
0239	PAIS	Substituit 7	LBD		853	Arg ⇒ Lys AGA ⇒ AAA			low		*				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0240	CAIS	Substituit 7	LBD	*	2923	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero			Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol 6:1909-20, 1992
0241	CAIS	Substituit 7	LBD	*	2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC						Female	Normal		Tincello et al; J Endocrinol 132 Suppl, Abstr 87, 1992
0242	CAIS	Substituit 7	LBD	*	2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero			Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0243	CAIS	Substituit 7	LBD	*	2925	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC						Female	Normal		Loboccaro et al; Pediat Res 33: Abstr 115, 1993

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven Exon Domain	CpG Position hot Amino acid spot Base	Change Amino acid Base	Gln #	Poly Gly #					
0244	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			low	Female	Normal	pos	Morono et al; Human Mutation 6: 152-162. 1995
0245	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero	Female	Normal		Sultan et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 40: 519, 1993
0246	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				Female	Normal		Brinkmann et al; J Steroid Biochem & Mol Biol. 53: 443, 1995
0247	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				Female	Normal		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222, 1996
0248	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low	Female	Normal	pos	Malmgren et al; Clin Genet. 50: 202-205, 1996
0320	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC				Female	Normal		Komori et al; J Obstetrics & Gynecol. Res. 23: 277-81, 1997
0468	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			zero	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0469	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			normal high	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0527	CAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ Cys CGC ⇒ TGC			v low	Female	Normal		Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001
0528	PAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal high	Male	Ambiguous		Elhaji et al. 83rd US Endo Soc Meeting, Abstr P2-37, 2001
0251	PAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal high				Chang et al; 73rd Endo Soc Meeting, Abstr 28, 1991
0252	PAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC			normal high	Male	Ambiguous	pos	Batch et al; Hum Mol Genet. 1: 497, 1992
0253	PAIS	Substitut 7	LBD	* 855	Arg ⇒ His CGC ⇒ CAC				Male	Ambiguous		Hiort et al; Am J Med Genet. 63: 218-222. 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		Exon 1 tracts	Change		Poly	Gln #	Poly	Gly #	Androgen Binding		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Exon	Domain	CpG Position	Amino acid	Base				Bmax	Kd					
0254	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC				zero			Female	Ambiguous	pos	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0255	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC				low	high		Female	Ambiguous		Marcelli et al; J Clin Invest, 94:1642-1650, 1994
0301	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC	14					Brother of 0302 somatic & germ-line muts. in mother	Male	Ambiguous	pos	Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997
0250	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC				zero			Female	Ambiguous		Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733-739, 1996
0302	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC	14					Sister of 0301. somatic & germ-line muts. in mother	Female	Ambiguous	pos	Boehmer et al; Am J Hum Genetics 60: 1003-6, 1997
0249	CAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC				low			Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Invest. 90: 2097, 1992
0344	PAIS	Substitut 7	*	855	LBD	*	Arg ⇒ His	CGC ⇒ CAC										Melo et al; 80th US Endo Soc Meetings Abstr P2-44, 1998
0470	CAIS	Substitut 7		856	LBD		Phe ⇒ Leu	TTC ⇒ TTG							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0356	CAIS	Substitut 7		857	LBD		Tyr ⇒ Stop	TAC ⇒						de novo mutation	Female	Normal	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998
0256	CAIS	Substitut 7		863	LBD		Leu ⇒ Arg	CTG ⇒ CGG							Female	Normal		Brown et al; Eur J Pediatr 152: (Suppl 2) S62, 1993
0257	CAIS	Substitut 7	*	864	LBD	*	Asp ⇒ Asn	GAC ⇒ AAC				low		Transactivation activity increases with horm. concentration	Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0471	CAIS	Substitut 7		864	LBD		Asp ⇒ Asn	GAC ⇒ AAC							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0258	CAIS	Substitut 7	*	864	LBD	*	Asp ⇒ Gly	GAC ⇒ GGC				zero			Female	Normal		DeBellis et al; Mol Endocrinol, 6:1909-20, 1992

Accession #			Pathogenicity			CpG Position			Change			Exon 1 tracts			Androgen Binding			Sex of rearing			Family history		
Phenotype	Mutation	type	Exon	proven	Domain	spot	Amino acid	Base	Amino acid	Base	Poly Gly #	Poly Gln #	Bmax	Kd	Thermolabile	Comments	k	Female	Male	Ambiguous	pos	neg	
0472	CAIS	Substitut	7	LBD			864	Asp ⇒ Gly	GAC ⇒ GGC				zero					Female	Normal	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000		
0486	CAIS	Substitut	7	LBD			865	Ser ⇒ Pro	TCC ⇒ CCC									Female	Normal	Normal	Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000		
0560	CAIS	Substitut	7	LBD			865	Ser ⇒ Pro	TCC ⇒ CCC							de novo mut. also Phe868Leu mut -no effect horm binding		Female	Normal	Normal	Mongan et al; J Clin endocrinol Metab 87: 1057-1061, 2002	pos	
0259	PAIS	Substitut	7	LBD			866	Val ⇒ Leu	GTG ⇒ TTG		21		normal high					Male	Ambiguous	Ambiguous	Saunders et al; Clin Endocrinol 37: 214, 1992	pos	
0345	PAIS	Substitut	7	LBD			866	Val ⇒ Leu	GTG ⇒ TTG		25		normal high					Male	Ambiguous	Ambiguous	Saunders et al; Clin Endocrinol, 37:214, 1992		
0260	PAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Leu	GTG ⇒ TTG				normal high					Male	Ambiguous	Ambiguous	Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993	pos	
0261	PAIS	Substitut	7	LBD			866	Val ⇒ Leu	GTG ⇒ TTG				high					Male	Ambiguous	Ambiguous	Hjort et al; J Clin Endocrinol Metab, 77:262-266, 1993	pos	
0262	PAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Leu	GTG ⇒				zero								Merkabi et al; 75th US Endo Soc Meeting Abstr 602, 1993		
0263	CAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG		20	16	normal high					Female	Normal	Normal	Kazemi-Esfarjani et al; Mol Endocrinol, 7:37-46, 1993		
0264	CAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG				normal high					Female	Normal	Normal	Weidemann et al; Clin Endocrinology 45: 733 - 739, 1996		
0265	CAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG				normal high		*			Female	Normal	Normal	Lubahn et al; Proc Natl Acad Sci. 86: 9534, 1989		
0266	PAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG						*						McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992		
0267	PAIS	Substitut	7	LBD	*		866	Val ⇒ Met	GTG ⇒ ATG				high		*	de novo mutation - mosaic 2 functionally diff AR's		Female	Ambiguous	Ambiguous	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998	neg	

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Poly Gln #	Poly Gly #	Bmax	Kd	k					
0373	Prostate cancer	Substitut 7	LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0473	CAIS	Substitut 7	LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0474	CAIS	Substitut 7	LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0475	CAIS	Substitut 7	LBD	* 866 2958	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG			zero				Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0268	CAIS	Substitut 7	LBD	866 2959	Val ⇒ Glu GTG ⇒ GAG							Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0269	PAIS	Substitut 8	LBD	* 869 2969	Ile ⇒ Met ATT ⇒ ATG			normal high			* Hypospadias	Male	Ambiguous	pos	Bevan et al; Hum Mol Genet, 5: 265-273, 1996
0270	PAIS	Substitut 8	LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Val GCG ⇒ GTG						Found in two unrelated families	Male	Ambiguous		Hjort et al; Eur J Pediatr, 153:317, 1994
0315	PAIS	Substitut 8	LBD	870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						Severe hypospadias	Male	Ambiguous		Albers et al; J of Pediatrics 131: 388-392, 1997
0271	PAIS	Substitut 8	LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						de novo mutation	Female	Ambiguous	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0562	MAIS	Substitut 8	LBD	* 870 2971	Ala ⇒ Gly GCG ⇒ GGG						bilateral gynecomastia	Male	Normal		Zenteno et al; Horm Res 57: 90-93, 2002
0272	MAIS	Substitut 8	LBD	* 871 2973	Arg ⇒ Gly AGA ⇒ GGA	26	24	normal normal norm				Male	Normal		Shkolny et al; J Clin Endocrinol & Metab 84: 805-810, 1999
0273	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	874 2982	His ⇒ Tyr CAT ⇒ TAT						Som mut- stimulated by progesterone & oestrogen	Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0274	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	874 2982	His ⇒ Tyr CAT ⇒ TAT						Somatic mutation	Male	Normal		Tan et al; J of Urology 155: 340A, 1996

Pathogenicity			Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation	Q ₁ G Position	Change	Amino acid	Base	Protein	Exon 1 tracts	Androgen Binding Thermolabile					
Phenotype	Substituit	Exon	Protein	Base	Base	Protein	Gln #	Poly Gly #	Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
0538 CAIS	Substituit 8	LBD	874	His ⇒ Arg	CAT ⇒ CGT	2983			zero	Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0275 LNCaP mutation	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			Altered binding specificity - somatic mutation	Male	Normal		Veldscholte et al; Biochem Biophys Res Comm, 172:534, 1990
0276 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			Somatic mutation 1/8 endocrine resistant therapy cases	Male	Normal		Suzuki et al; J Steroid Biochem Molec Biol 46:759, 1993
0277 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			6 out of 24 patients screened - somatic mutation	Male	Normal		Gaddipati et al; Cancer Res, 54: 2861-2864, 1994
0278 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			3 out of 22 cases in metastatic tissue -somatic mutation	Male	Normal		Suzuki et al; Prostate 29: 153-158, 1996
0279 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			Somatic mutation in bone metastases of Prostate cancer	Male	Normal		Kleinerman et al; J of Urology 155: 624A, 1996
0432 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ala	ACT ⇒ GCT	2991			Som mut found in 5 of 16 patients treated with flutamide	Male	Normal		Taplin et al; Cancer Research 59: 2511-2515, 1999
0280 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	877	Thr ⇒ Ser	ACT ⇒ AGT	2992			Som mut. in 86% of isolates .Stimulated by estrogen & progrest	Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0539 PAIS	Substituit 8	LBD	879	Asp ⇒ Tyr	GAC ⇒ TAC	2997			normal	Male	Ambiguous		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0553 Prostate cancer	Substituit 8	LBD	879	Asp ⇒ Gly	GAC ⇒ GCC	2998			Treated with bicalutamide - somatic mutation	Male	Normal		Taplin et al; 37th meeting ASCO 20: Abstr 1738, 2001
0281 CAIS	Substituit 8	LBD	881	Leu ⇒ Val	CTA ⇒ GTA	3003			Somatic instability in polyglutamine tract	Female	Normal	pos	Davies et al; Clinical Endocrinology 43: 69-77, 1995
0282 CAIS	Substituit 8	LBD	883	Lys ⇒ Stop	AAG ⇒ TAG	3009			zero	Female	Normal	pos	Trifiro et al; Am J Med Genet, 40:493, 1991
0283 MAIS	Substituit 8	LBD	886	Met ⇒ Val	ATG ⇒ GTG	3018	23	23	normal normal norm	Male	Normal		Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven Exon Domain	CpG Position hot spot Base	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding			Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
						Gln #	Poly Gly #	Poly	Bmax	Kd	Thermolabile					
0309	MAIS	Substitut 8	LBD	* 886	Met ⇒ Val ATG ⇒ GTG	21	24		normal	normal	normal	Oligospermia-50% red. in transactivation	Male	Normal		Yong et al; 46th Am Soc Hum Genetics meetings Abstr 217, A43, 1996
0533	PAIS	Substitut 8 / Splice	LBD	* 888 3026	Ser ⇒ Ser AGC ⇒ AGT	21	24		v low	normal		silent mut.-part exon 8 + part of 3' untranslated also small amt. wt AR	Male	Ambiguous		Hellwinkel et al. J Clin Endocrinol & Metab 86: 2569-2575, 2001
0540	PAIS	Substitut 8 / Splice	LBD	* 888 3026	Ser ⇒ Ser AGC ⇒ AGT				normal				Male	Ambiguous		Chavez et al; J Hum Genet. 46: 560-565, 2001
0476	CAIS	Substitut 8	LBD	* 889 3027	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG				low	normal			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0284	CAIS	Substitut 8	LBD	* 889 3027	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG				zero				Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0285	PAIS	Substitut 8	LBD	* 889 3027	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG				low	normal			Female	Normal		De Bellis et al; J Clin Endocrinol Metab, 78:513, 1994
0321	PAIS	Substitut 8	LBD	* 889 3027	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG								Female	Normal		Essawi et al; Disease Markers 13: 99-105, 1997
0433	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	* 890 3030	Asp ⇒ Asn GAC ⇒ AAC							Mutation also found in peripheral blood	Male	Normal		Taplin et al; Cancer Research 59:2511-2515, 1999
0389	CAIS	Substitut 8	LBD	* 892 3036	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ TCG	26			low	high		Reduced transactivation	Female	Normal	neg	Peters et al; Mol & Cellular Endocrinol. 148: 47-53, 1999
0375	CAIS	Substitut 8	LBD	892 3037	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG							Mutation found in two siblings	Female	Normal	pos	Knoke et al; Human Mutation 12: 220, 1998
0413	CAIS	Substitut 8	LBD	892 3037	Pro ⇒ Leu CCG ⇒ CTG								Female	Normal		Kanayama et al; Int J Urology 6: 327-330, 1999
0386	CAIS	Substitut 8	LBD	* 895 3046	Met ⇒ Thr ATG ⇒ ACG				low			Reduced transactivation	Female	Normal		Giwercman et al; Human Genetics 103: 529-531, 1998
0286	CAIS	Substitut 8	LBD	898 3055	Ile ⇒ Thr ATC ⇒ ACC							de novo mutation	Female	Normal	neg	Hjort et al; J Pediatrics 132: 939-943, 1998

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity proven		CpG Position	Change Amino acid	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile		Comments	Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			Domain	Exon	spot	Base	hot	Gln #	Poly Gly #	Emax	Kd					
0287	Prostate cancer	Substitut 8	LBD		902	Gln ⇒ Arg CAA ⇒ CGA						Somatic mutation in 37% of isolates in initial cloning	Male	Normal		Taplin et al; New England J Med 332: 1393-1398, 1995
0288	PAIS	Substitut 8	LBD		3066	Val ⇒ Met GTG ⇒ ATG				low		Qualitative binding abnormality				McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0289	CAIS	Substitut 8	LBD		903 3069	Pro ⇒ Ser CCC ⇒ TCC		27	23	normal high			Female	Normal		Pinsky et al; Clin Inv Med, 15:456, 1992
0290	CAIS	Substitut 8	LBD		904 3072	Pro ⇒ His CCC ⇒ CAC				zero			Female	Normal		McPhaul et al; J Clin Inv, 90:2097, 1992
0291	CAIS	Substitut 8	LBD	*	907 3081	Leu ⇒ Phe CTT ⇒ TTT				low	normal	Decreased transactivation activity compared to normal	Female	Normal		Bevan et al; J Steroid Biochem Molec. Biol 61: 19-26, 1997
0292	PAIS	Substitut 8	LBD	*	909 3087	Gly ⇒ Arg GGG ⇒ AGG				low	low	Also silent G to A mutation in codon 211	Female	Ambiguous	pos	Choong et al; J Clin Endocrinol Metab, 81: 236-243, 1996
0374	Prostate cancer	Substitut 8	LBD		909 3088	Gly ⇒ Glu GGG ⇒ GAG						Somatic mutation	Male	Normal		Takahashi et al; Cancer Research 55: 1621-1624, 1995
0327	Prostate cancer	Substitut 8	LBD		910 3091	Lys ⇒ Arg AAA ⇒ AGA						Somatic mutation	Male	Normal		Watanabe et al; Jpn J Clin Oncol 27: 389-393, 1997
0430	PAIS	Substitut 8	LBD		911 3093	Val ⇒ Leu GTC ⇒ CTC		19				Severe oligozoospermia	Male	Ambiguous		Knoke et al; Andrologia 31: 199-201, 1999
0293	PAIS	Substitut 8	LBD		913 3099	Pro ⇒ Ser CCC ⇒ TCC										Ghirri and Brown; Paed Res, 33(5) Suppl, Abstr 95, 1993
0318	CAIS	Substitut 8	LBD	*	916 3110	Phe ⇒ Leu TTC ⇒ TTG				low	high		Female	Normal		Radnayr et al; J of Urology 158: 1553-1556, 1997
0477	CAIS	Substitut 8	LBD		917 3112	His ⇒ Arg CAC ⇒ CGC							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0303	Prostate cancer	Substitut 8	LBD	*	919 3118	Gln ⇒ Arg CAG ⇒ CGG						Somatic mutation	Male	Normal		Nazareh et al; 79th US Endo Soc Meetings Abstr. P2-489, 1997

Accession #	Phenotype	Mutation type	Pathogenicity		CpG Position Exon hot spot	Change Amino acid Base	Exon 1 tracts			Androgen Binding Thermolabile			Sex of rearing	External Genitalia	Family history	Reference
			proven	Domain			Poly Gln #	Poly Gly #	Poly Gln #	B _{max}	K _d	Comments				
0294	CAIS	Splice	exon1 intron 1			⇒ gta ⇒ gtt			23			Insertion at +3 position of donor splice site	Female	Normal		Trifiro et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0304	CAIS	Splice	exon2 intron 2			⇒ ctg ⇒ cta						Substitution at +1 pos of donor splice site - lacks exon 2	Female	Normal	neg	Hellwinkel et al; J Steroid Biochem & Mol Biol 68: 1-9, 1999
0479	CAIS	Splice	exon2 intron 2			⇒ ⇒				zero			Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0480	CAIS	Splice	exon2 intron 2			⇒ ⇒							Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0295	CAIS	Splice	exon3 intron 3			⇒ ggt ⇒ gat						Substitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Evans et al; J Endocrinol 129 Suppl, Abstr 65, 1991
0478	CAIS	Splice	exon3 intron 3			⇒ ggt ⇒ gat				normal normal		Substitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Ahmed et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 658-665, 2000
0296	CAIS	Splice	exon4 intron 4			⇒ ggt ⇒ gtt				zero		+1 pos of donor site. Splice site activated & del of aa's 683-723	Female	Normal		Ris-Stalpers et al; Proc Natl AcadSci 87:7866-70, 1990
0297	CAIS	Splice	exon6 intron 6			⇒ gta ⇒ tta		21		zero		Substitution at +3 position of donor splice site	Female	Normal	pos	Pinsky et al; Eur J Hum Genetics 5: 50-58, 1997
0503	PAIS	Splice	exon6 intron 6			⇒ taa ⇒ tat				low	normal	Subst. at +5 position of donor splice site, stop at +79 bases	Female	Ambiguous		Sammarco et al; J Clin Endocrinol & Metab 85: 3256-3261, 2000
0541	CAIS	Splice	exon6 intron 6			⇒ aag ⇒ aac				zero		Sust. at +6 position of donor splice site.	Female	Normal		Chavez et al; J Hum Genet 46: 560-565, 2001
0298	CAIS	Splice	exon7 intron 7			⇒ tgt ⇒ tat				zero		Subst. at +1 pos of donor splice, - exon7, stop + 10 aa exon 8	Female	Normal	pos	Lim et al; Mol & Cell Endocrinology 131: 205-210, 1997
0502	CAIS	Splice	exon7 intron 7			⇒ tgt ⇒ tat						Sustitution at +1 position of donor splice site	Female	Normal		Choi et al; Arch Gynecol Obstet 263: 201-205, 200
0299	PAIS	Splice	intron 2/exon 3			⇒ gtt ⇒ gat						Subst. at -11 pos of acceptor site. 2 trans; 1, -exon3, 1, +69 nt.	Male	Normal		Bruggenwirth et al; Am J Hum Genet 61: 1067-1077, 1997

Pathogenicity				Exon 1 tracts				Androgen Binding			Sex of rearing	External genitalia	Family history	Reference
Accession #	Mutation type	proven Exon Domain	QpG Position hot Amino acid spot Base	Change Amino acid Base	Gln #	Poly Gly #	Poly	Thermolabile Kd	Bmax	Kd				
0317 Breast Cancer	Splice			⇒							Female	Normal		Zhu et al; Intl J of Cancer 72: 574-580, 1997
0351 CAIS	Substitut	intron 2		⇒ gt ⇒ at							Female	Normal		Hjort et al; J Pediatrics 132: 939- 943, 1998
0088 PAIS	Deletion	intron 2		⇒				normal normal			Male	Ambiguous	pos	Ris-Stalpers et al; Am J Hum Genet 54:609, 1994
0312 Prostate Cancer	Substitut	5' UTR		⇒ agc ⇒ atc							Male	Normal		Crocetto et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997
0313 Prostate Cancer	Substitut	5' UTR		⇒ gcc ⇒ gac							Male	Normal	pos	Crocetto et al; J of Urology 158: 1599-1601, 1997
0323 Prostate Cancer		3' UTR		⇒							Male	Normal		Paz et al; European Urology 31: 209-215, 1997

REVENDICATIONS

1) Un oligonucléotide double brin caractérisé en ce qu'il est constitué de deux séquences
5 oligonucléotidiques complémentaires formant un hybride comprenant chacune à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride, l'une desdites séquences oligonucléotidiques étant substantiellement complémentaire
10 d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN à réprimer spécifiquement.

2) Un oligonucléotide selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite molécule d'ADN ou d'ARN à
15 réprimer spécifiquement est choisie dans le groupe comprenant des ARN messagers ou ribosomiques et des gènes.

3) Un oligonucléotide selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que chacune des
20 deux séquences oligonucléotidiques complémentaires comprend à la même extrémité 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés formant des bouts simples brins débordant de l'hybride.

4) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les deux
25 séquences oligonucléotidiques complémentaires comprenant à l'une de leurs extrémités 3' ou 5' un à cinq nucléotides non appariés ont la même taille.

5) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que les deux
30 séquences oligonucléotidiques complémentaires ont la même taille en l'absence d'un à cinq nucléotides non appariés à
35 l'une de leurs extrémités 3' ou 5'.

6) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible a de préférence une taille comprise entre 15 et 25 nucléotides et tout préférentiellement de 20 à 23 nucléotides.

7) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il est de nature ribonucléotidique, désoxyribonucléotidique ou mixte.

8) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la séquence oligonucléotidique complémentaire de la séquence cible, désigné brin antisens, est majoritairement de nature ribonucléotidique et en ce que l'autre séquence oligonucléotidique, désigné brin sens, est de nature ribonucléotidique désoxyribonucléotidique ou mixte.

9) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend, de préférence à l'extrémité 3' de chaque séquence oligonucléotidique, de 1 à 5 nucléotides de préférence de 2 à 3 et tout préférentiellement 2 nucléotides débordant de l'hybride.

10) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont complémentaires de la séquence cible.

11) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride ne sont pas complémentaires de la séquence cible.

12) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que les nucléotides débordant de l'hybride sont des Thymines.

5 13) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il est couplé à des substances favorisant ou permettant leur pénétration, ciblage ou adressage dans les cellules.

10 14) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager d'un
15 gène dont la répression induit l'apoptose, ou la sénescence, ou la nécrose, ou la différenciation des cellules tumorales ou empêche leur division ou plusieurs de ces phénomènes.

20 15) Un oligonucléotide selon la revendication 14, caractérisé en ce que ledit gène est choisi dans le groupe comprenant les gènes cellulaires de la famille BCL2, BCL XL, les gènes codant des protéines des familles des
25 métallo protéases matricielles (MMP), des métallo protéases matricielles membranaires, de leurs inhibiteurs (TIMPs), ainsi que celle des activateurs, des inhibiteurs des protéases comme par exemple PAI-1 et des protéases elles-mêmes comme par exemple l'urokinase, le gène codant la
30 télomérase, les gènes codant les récepteurs des facteurs de croissance mutés ou non, les gènes codant les formes mutées des récepteurs nucléaires d'hormones, les gènes codant des protéines nécessaires au déroulement du cycle cellulaire.

35 16) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant le facteur de transcription Hif1 α .

5

17) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger du gène codant l'une ou plusieurs des isoformes du VEGF A ou d'un membre de la famille de ce facteur de croissance.

10

18) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène viral.

15

20

19) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène codant une protéine mutée.

25

20) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messenger d'un gène responsable de l'inactivation de la p53.

30

21) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager choisi parmi les gènes codant la p53 mutée ou la protéine E6 d'un HPV.

22) Un oligonucléotide selon la revendication 21, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène de la p53 muté portant l'une au moins des mutations données dans le tableau 3 et tout particulièrement l'une au moins des mutations du tableau 4.

23) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à la partie d'un gène résultant d'une translocation chromosomique codant pour la jonction d'une protéine de fusion de façon à inhiber les effets de ladite protéine de fusion exprimée par ce gène.

24) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est choisie dans le groupe donné dans le tableau 2.

25) Un oligonucléotide selon la revendication 23, caractérisé en ce que la protéine de fusion est la protéine PML-RAR α .

26) Un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'une

desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté ou non muté.

5

27) Un oligonucléotide selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'une desdites séquences oligonucléotidiques est substantiellement complémentaire d'une séquence cible appartenant à une molécule d'ADN ou d'ARN messager du gène codant le récepteur aux androgènes muté, portant par exemple l'une au moins des mutations du tableau 5 de l'annexe C.

10

28) Composition notamment pharmaceutique pour être utilisée dans la recherche de la fonction de gène ou à des fins thérapeutiques ou diagnostiques, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre d'agent actif au moins un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27.

20

29) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 27 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'un gène nocif.

25

30) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 23 ou 24 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie résultant de l'expression d'une protéine de fusion.

30

31) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 29 ou 30, caractérisée en ce que ladite maladie est un cancer.

35

32) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 20 à 22 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour une protéine p53 mutée.

33) Utilisation d'un oligonucléotide selon la revendication 21 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'un cancer résultant de l'expression d'un gène codant pour la protéine E6 de HPV.

34) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie infectieuse ou virale, en particulier le SIDA, les maladies infectieuses non conventionnelles, en particulier ESB et Kreutzfeld Jacob.

35) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie virale à l'origine de cancers.

36) Utilisation d'un oligonucléotide selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, 16 ou 17 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile pour la prévention ou le traitement d'une maladie d'une maladie liée à une hypervascularisation comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, l'angiogénèse tumorale, les rétinopathies diabétiques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde.

1/14

Fig. 1 A

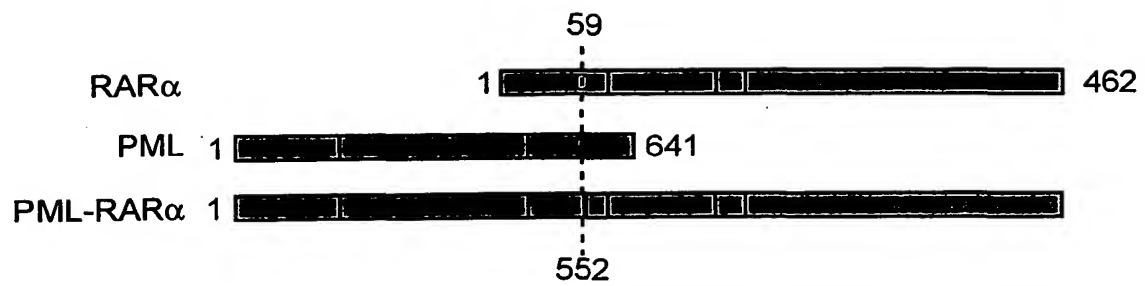


Fig. 1 B

siRNA	C	PR
PML-RARα	■	
RARα	...	

2/14

Fig. 2 A

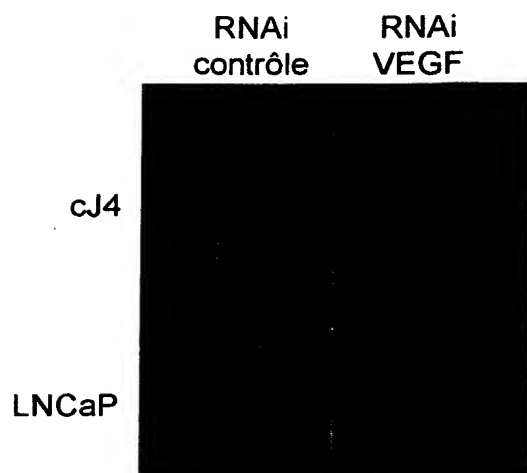


Fig. 2 B

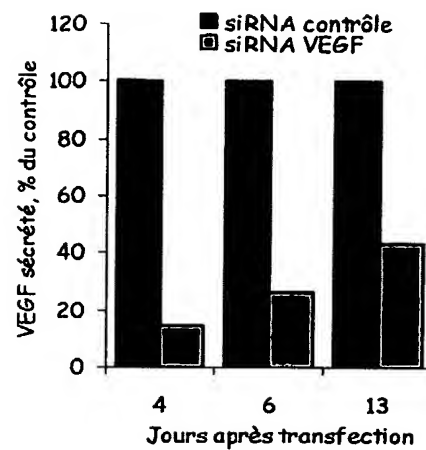


Fig. 2 C

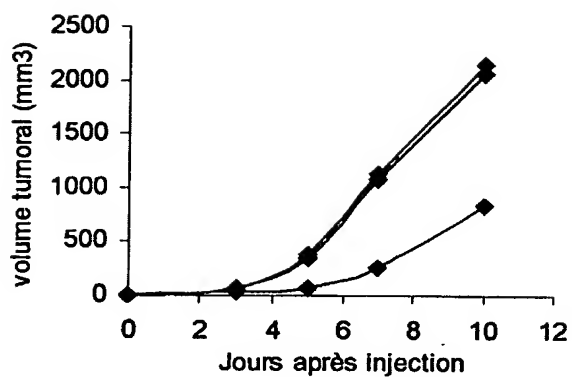
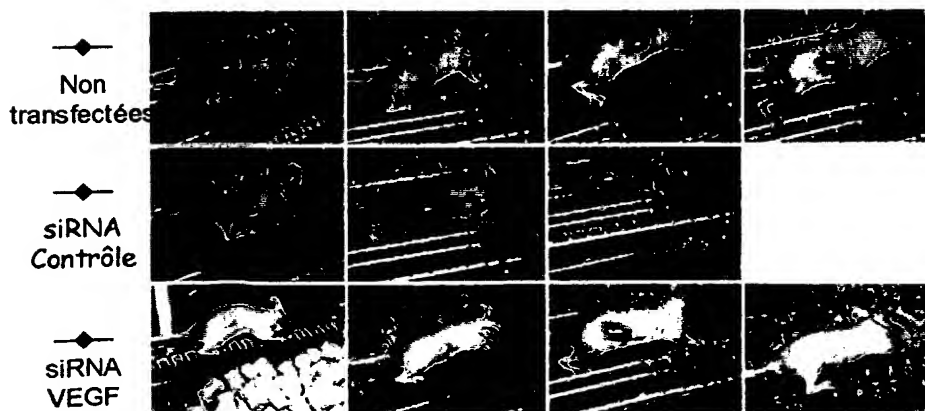


Fig. 2 D



3/14

Fig. 2 E

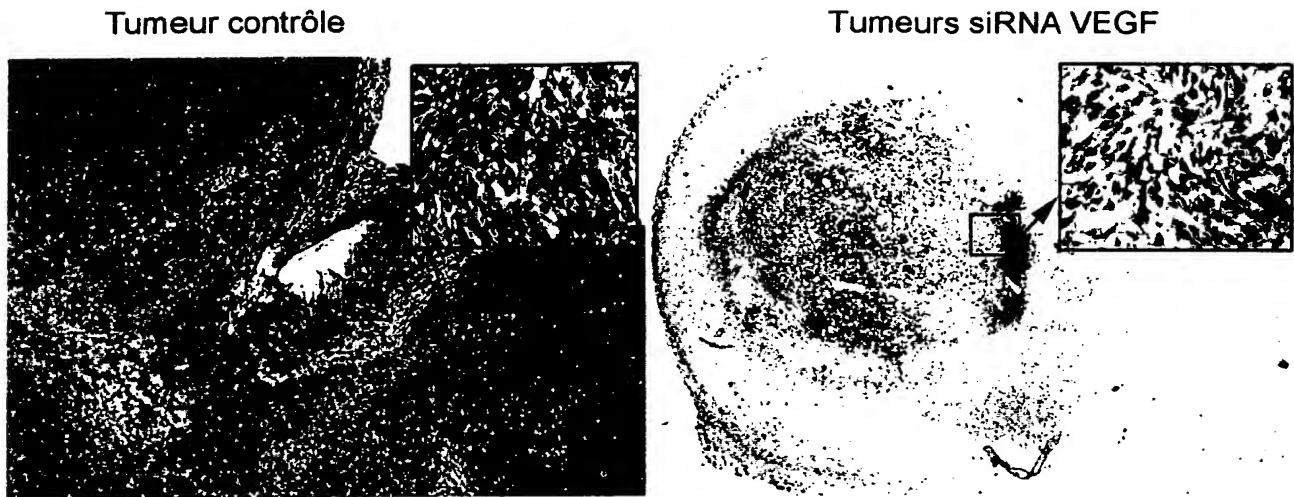


Fig. 3

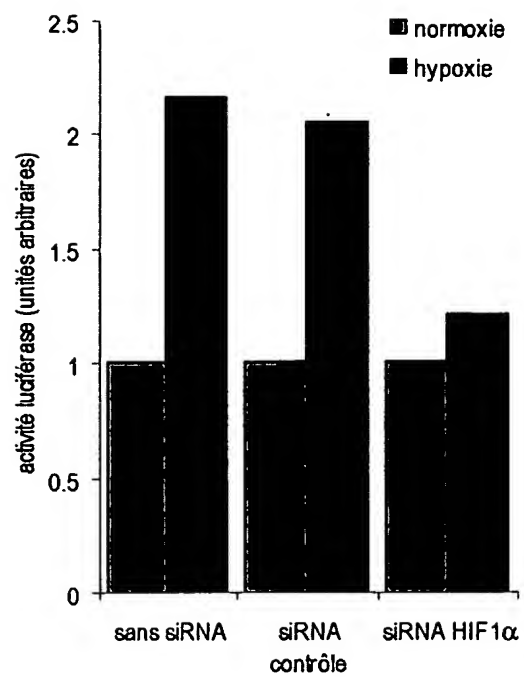


Fig.4 A

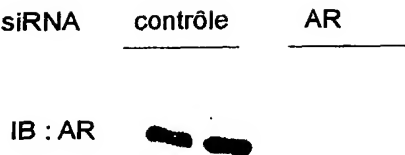


Fig. 4 B

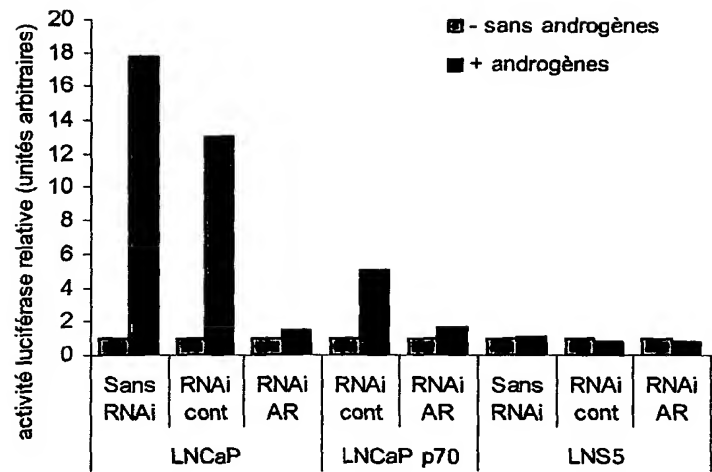
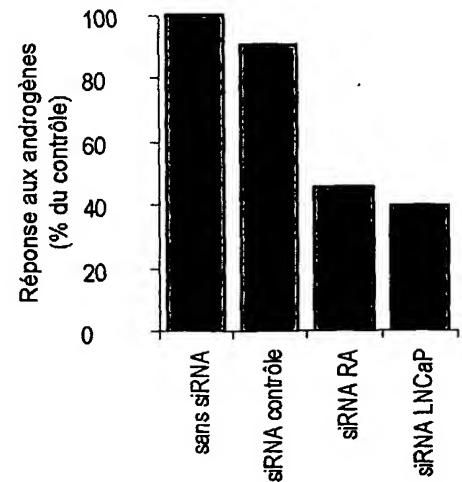


Fig. 4 C



5/14

Fig. 4 D

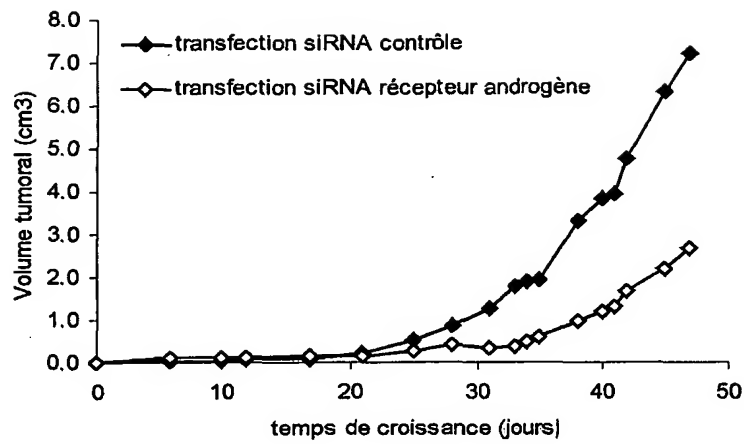


Fig. 4 E

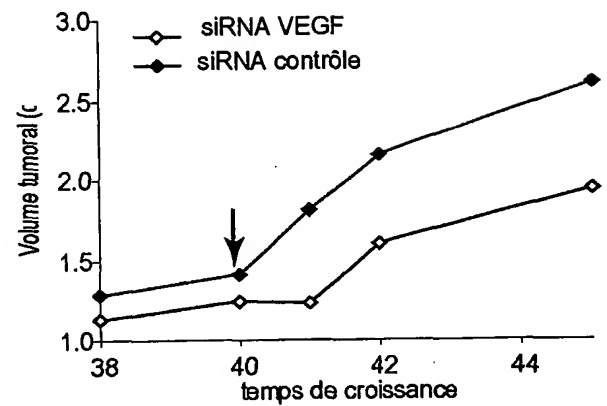
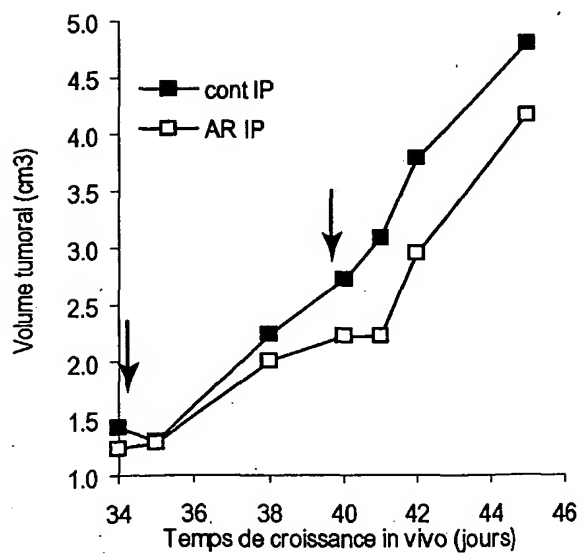


Fig. 4 F



6/14

Fig. 5 A

```
1 atggaggagc cgcagtcaga tcctagcgtc gagccccctc tgagtcagga aacattttca
61 gacctatgga aactacttcc tgaaaaacaac gttctgtccc ccttgccgtc ccaagcaatg
121 gatgatttga tgctgtcccc ggacgatatt gaacaatggt tcactgaaga cccaggtcca
181 gatgaagctc ccagaatgcc agaggctgct cccccctgg cccctgcacc agcagctcct
241 acaccggcgg cccctgcacc agccccctcc tggccccctgt catcttctgt cccttcccag
301 aaaacctacc agggcagcta cggtttccgt ctgggcttct tgcattctgg gacagccaag
361 tctgtgactt gcacgtactc ccctgccctc aacaagatgt tttgccaaact ggccaagacc
421 tgccctgtgc agctgtgggt tgattccaca cccccgccg gcaccgcgt ccgcgccatg
481 gccatctaca agcagtcaca gcacatgacg gaggttgga ggcgtgccc ccaccatgag
541 cgctgctcag atagcgatgg tctggccct cctcagcatc ttatccgagt ggaaggaaat
601 ttgcgtgtgg agtatttggg tgacagaaac acttttcgac atagtgtgggt ggtgccctat
661 gagccgcctg aggttggctc tgactgtacc accatccact acaactacat gtgtaacagt
721 tcctgcatgg gggcatgaa ccggaggccc atcctcacca tcatcacact ggaagactcc
781 agtggtaatc tactgggacg gaacagcttt gaggtgcgtg tttgtgctg tcctgggaga
841 gaccggcgca cagaggaaga gaatctccgc aagaaagggg agcctcacca cgagctgccc
901 ccaggagagca ctaagcgagc actgccaac aacaccagct cctctcccca gccaaagaag
961 aaaccactgg atggagaata tttcacctt cagatccgtg ggcgtgagcg cttcgagatg
1021 ttccgagagc tgaatgaggc cttggaactc aaggatgccc aggctgggaa ggagccaggg
1081 gggagcaggg ctcactccag ccacctgaag tccaaaaagg gtcagtctac ctcccgccat
1141 aaaaaactca tgttcaagac agaagggcct gactcagact ga
```

7/14

Fig. 5 B



Fig. 5 C

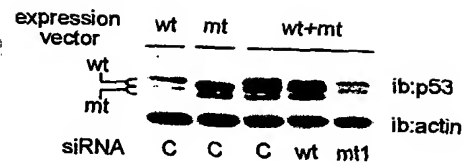


Fig. 5 D

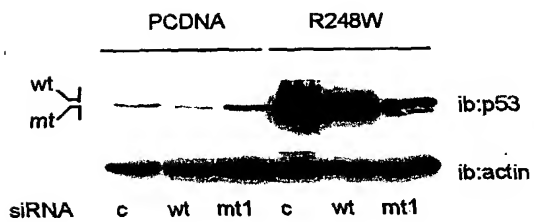
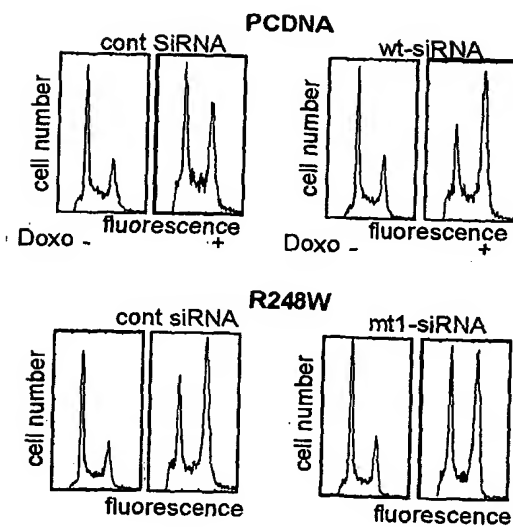


Fig. 5 E



8/14

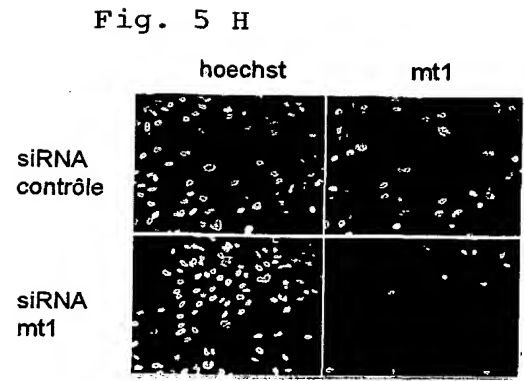
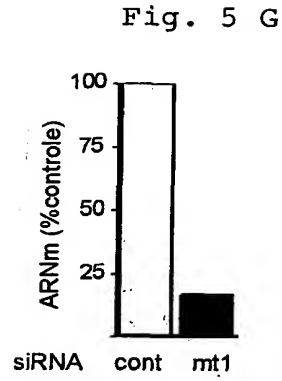
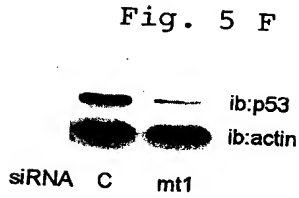
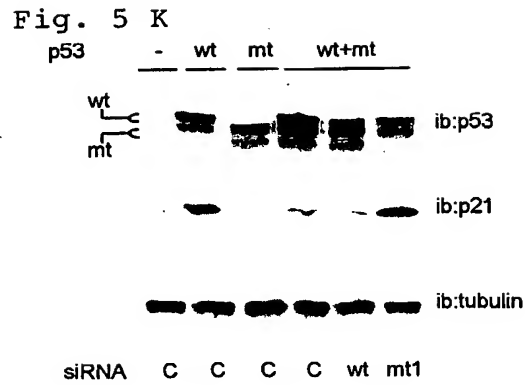
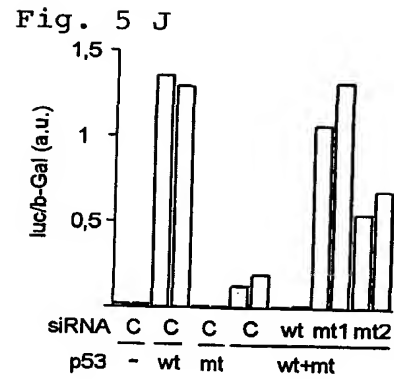
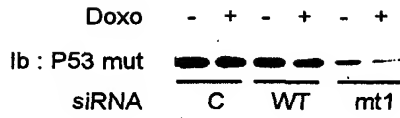


Fig.5 I



9/14

Fig. 6 A

```

1  actacaataa ttcattgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcggttgaa ccgaaaccgg
61  ttagtataaaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaca
121  ggagcgaccc agaaagttac cacagagctg caaacaacta tacatgatat
181  aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggtat atgactttgc
241  ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg
301  ttttaaagttt tattctaataa ttatgtgagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac
361  aacattagaa cagcaatata acaaacctgt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg
421  tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca
481  taatataagg ggtcgggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg
541  tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta
601  gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tggttatgagc aattaaatga cagctcagag
661  gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat
721  attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggg tgtgcgtaca aagcacacac
781  gttagacattc gtacttttga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc
841  tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaattgg gtagaggggt
901  acgggatgta atggatggtt ttatgttagag gctgtagtgg aaaaaaaaaa aggggatgct
961  atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacaggtg aagatttgggt agattttata
1021  gtaaatgata atgattattt aacacaggca gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact
1081  gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtacaggttc taaaacgaaa gtatttggta
1141  gtccacttag tgatattagt ggatgtgtag acaataatat tagtctaga ttaaaagcta
1201  tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaagc gaagacagcg
1261  ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg cgccatgaga
1321  ctgaaacacc atgtagtacg tatagtgtgt gaagtggggg tgggtgcagt cagtacagta
1381  gtggaagtgg gggagagggg gttagtgaag gacacactat atgcccacaa ccacttacaa
1441  atatttttaa tgtactaaaa actagtaatg caaaggcagc aatgttagca aaattttaa
1501  agttatcagg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt
1561  gttgcgattg gtgtattgct gcatttggac ttacaccagc tatagctgac agtataaaaa
1621  cactattaca acaatattgt ttatatattac acattcaaaag tttagcatgt tcatggggaa
1681  tggttgtggt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaaca attgaaaaat
1741  tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaaattgc
1801  gttagtacgc agcagcatta tattgtgtata aaacaggtat atcaaatatt agtgaagtgt
1861  atggagacac gccagaatgg atacaaagac aaacagtatt acaacatagt ttaattgatt
1921  gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gttagcagata
1981  gtgaaattgc atataaatat gcacaattgg cagacactaa tagtaatgca agtgcctttc
2041  taanaagtaa ttcacaggca aaaattgtta aggtattgtg aacaattgtt agacattata
2101  aacgagcaga aaaaaacaa atgagtatga gtcaatggat aaaaatagaa tgtgtatagg
2161  tagatgatgg aggtgattgg aagcaaatgt ttatgttttt aaggtatcaa ggtgtagagg
2221  ttatgtcatt ttttaactgc ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca
2281  tattactata tgggtgcagct aacacaggta aatcattatt tggtagatgt ttaattgaa
2341  ttctgcaagg gtctgttaata attctaaaag ccatttttgg ttacaacct
2401  tagcagatgc caaaataggt atgttagatg atgctacagt gccctgttgg aactacatag
2461  atgacaattt aagaaatgca ttggatggaa atttagtttc tatggatgta aagcatagac
2521  attctagatg actaaaatgc cctccattat taattacatc gctggtagac gctggtagac
2581  attctagatg gccttattta cataatagat tgggtggtgt tacatttcct aatgagtttc
2641  catttgacga aaacggaaat ccagtgtatg agcttaatga taagaactgg aaatcctttt
2701  tctcaaggac gtggtccaga ttaagtgtgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag
2761  actccttgcc aacgtttaaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaaaatgat
2821  agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaacaca tgcgcctaga atgtgtatt
2881  tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtgtt gccaacactg
2941  gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaactgc aactaacgtt agaaacaata
3001  tataactcac aatatagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat
3061  ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtgggaag gcagtttgat
3121  ggagacatat gcaataacaat gcattatata aactggacac atatatatat ttgtgaagaa
3181  gctcagtaaa ctgtggttaga ggttcaagtt gactattatg gtttatata tttcatgaa
3241  ggaatacga catattttgt gcagttttaa gatgatgcag aaaaatatag taaaaataaa
3301  gtatgggaa ttcattgcggg tggtcaggta atattatgtc ctacatctgt ttttagcagc
3361  aacgaagtat cctctcctga aattattagg cagcaactgg ccaaccacc gcccgacc
3421  cataccaaag ccgtcgctt gggcaccgaa gaaacacaga cgactatcca gcgacaga
3481  tcagagccag acaccggaaa ccctgccac accactaagt tgttcacag agactcagt
3541  gacagtgcac caatcctcac tcattttaac agctcacaca aaggcagat aactgtta
3601  agtaacacta caccataggt acattttaa ggtgatgcta atacttttaa atgtttaaga
3661  tatagattta aaaagcattg tacattgtat actgcagtgt cgctcatag gcattggaca
3721  ggaacataatg taaaacataa agtgcaatt gttacactta catatgtag tgaattggca
3781  cgtgaccaat ttttgtctca agttaaaata ccaaaaacta ttacagtgtc tactggattt
3841  atgtctatat gacaaatctt gatactgcat ccacaacatt actggcgtgc tttttgctt
3901  gctttgtgtg cttttgtgtg tctgcctatt aatacgtccg ctgctgtctac
3961  atacacatca ttaataatat tggattact attgtggata acagcagcct ctgcgtttag

```

10/14

Fig. 6 A (suite)

```

4021 gtgtttttatt gtatatatta tttttgttta tataaccatta tttttaatac atacacatgc
4081 acgctttttta attacataaat gtatatgtac ataattgtaat tgttacatat aattgtttgta
4141 taccataaact tactatttttt tctttttttat tttcatatat aattttttttt tttgtttgtt
4201 tgttttgtttt ttaataaaact gtttattactt aacaatgcga cacaacggtt ctgcadaaacg
4261 cacaacacgt gcacgcggcta cccaacttta taaaacatgc aaacaggcgag gtacatgtcc
4321 acctgacatt atacctaagg ttgaaggcaa aactattgct gaacaaatat tacaatatgg
4381 aagtatgggt gtatttttttg gtgggttagg aattggaaca gggtcgggta caggcgagcg
4441 cactgggtat attccattgg gaacaaggcc tcccacagct acagatacac ttgctcctgt
4501 aagacccctt ttaacagtag atcctgtggg cccttctgat ccttctatag tttcttttagt
4561 ggaagaaact agtttttattg atgctgggtc accaacatct gtaccttcca ttccccaga
4621 tgtatcagga tttagtatta ctacttcaac tgataccaca cctgctatat tagatattaa
4681 taatactgtt actactgtta ctacacataa taatcccaact ttcactgacc catctgtatt
4741 gcagcctcca acacctgcag aaactggagg gcatttttaca ctttcatcat ccactattag
4801 tacacataat tatgaagaaa ttcctatgga tacattttatt gttagcacia accctaacac
4861 agtaactagt agcacacca taccagggtc tcgcccagtg gcacgcctag gattatatag
4921 tcgcacaaca caacagggtta aagttgtaga ccctgctttt gtaaccactc ccaataaact
4981 tattacatat gataatcctg catatgaagg tatagattgtg gataatacat tatattttttc
5041 tagtaattgat aatagtatta atatagctcc agatcctgac tttttggata tttgtgctt
5101 acataggcca gcattaacct ctaggcgtac tggcattagg tacagttagaa ttggttaataa
5161 acaaacacta cgtactccta gtggaaaatc tataggtgct aaggtacatt attattatga
5221 ttttaagtact attgatcctg cagaagaaat agaattacaa actataaacac cttctacata
5281 tactaccact tcacatgcag cctcacctac ttctattaat aatggattat atgatattta
5341 tgcagatgac tttattacag atacttctac aaccccggtg ccatctgtac cctctacatc
5401 tttatcagggt tatattcctg caaatacaac aattcctttt ggtggtgcat acaatattcc
5461 ttttagtatca ggtcctgata taccatttaa tataactgac caagctcctt cattaattcc
5521 tatagttcca gggctctccac aatatacaat tattgctgat gcaggtgact tttattttaca
5581 tcctagttat tacatgttac gaaaacgagc taacagttta ccatattttt tttcagatgt
5641 ctctttgggt gcctagttag gccactgtct acttgcctcc tgtcccagta tctaagggtg
5701 taagcacgga tgaatatgtt gcacgcacaa acatatatta tcatgcagga acatccagac
5761 tacttgcaag ttgacatccc taatttcccta ttaaaaaacc taacaataac aaaatattag
5821 ttctaaagt atcaggatta caatacaggg tatttagaat acattttacct gaccccaata
5881 agtttggttt tcctgacacc tcattttata atccagatac acagcggctg gtttggccct
5941 gtgtagggtt tgaggtaggt cgtggtcagc cattaggtgt gggcatttagt ggccatcctt
6001 tattaataaa attggatgac acagaaaaat ctagtgctta tgcagcaaat gcaggtgtgg
6061 ataatagaga atgtatatct atggattaca aacaaacaca attgtgttta attgtgtgca
6121 aaccacctat aggggaacac tggggcaaaag gatcccatg taccaatggtt gcagtaaatc
6181 cagggttagt tccaccatta gagttaataa acacagttat tcaggatggt gatattgttc
6241 atactggctt tggctgctat gactttacta cattacaggc taacaaaagt gaagttgcc
6301 tggatatattg tacatctatt tgcaaatact cagattatat taaaatggtg tcagaaccat
6361 atggcgacag cttatttttt tatttacgaa ggaacaaaat gttgtttaga cattttatta
6421 atagggttg tactgttggg gaaaatgtac cagacgattt atacattaaa ggctctgggt
6481 ctactgcaa tttagccagt tcaaattatt ttcctacacc tagtggttct atggttacct
6541 ctgatgcca aatattcaat aaaccttatt gggtacaacg agcacagggc cacaataatg
6601 gcatttggtt gggtaaccaa ctatttggtta ctgttggtga tactacacgc agtacaaata
6661 tgtcattatg tgctgccata tctacttcag aaactacata taaaataact aactttaagg
6721 agtacctacg acatggggag gaatatgatt tacagtttat ttttcaactg tgcaaaaata
6781 ccttaactgc agacgttatg acatacatat attctatgaa ttccactatt ttggaggact
6841 ggaatttttg tctacaacct cccccaggag gcacactaga agatacttat aggtttgtaa
6901 cccaggcaat tgcttgtcaa ctccagcacc ctccagcacc taaagaagt gatcccctta
6961 aaaaatacac tttttgggaa gtaaatttaa aggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt
7021 ttccttttag acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaaaca aaattttacat
7081 taggaaaacg aaaagctaca cccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa
7141 aacgtaagct gtaagtattg tatgtatggt gaatttagtgt tgtttggtgt gtatatgttt
7201 gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaatatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatggata
7261 ataaacaggt gtgtatgtgt ttttaaatgc tttgtgaact attgtgtcat gcaacataaa
7321 taaacttatt gtttcaacac ctactaatgt tggtgtgggt attcattgta tataaactat
7381 atttgctaca tcctgttttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggccatttt
7441 gtagcttcaa cgaattcgg ttgcactgct tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt
7501 tctatgtcag caactatggt ttaaacttgt acgtttcctg cttgccatgc gtgcaaatc
7561 cctgattttc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcactatg
7621 ctgactactg gaatcactat gtacattgtg tcatataaaa taaatcacta tgcgcaacg
7681 ccttacatac cgctgttagg cacatatttt tggctgtgtt taactaacct aattgcatat
7741 ttggcataag gtttaaaact ctaaggccaa ccctagttca tacatgaact
7801 gtgataaagg tagtcataca ttgttctatt gtaaaaactgc acatgggtgt gtgcaaacgg
7861 attttggtgt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa

```

Fig. 6 B

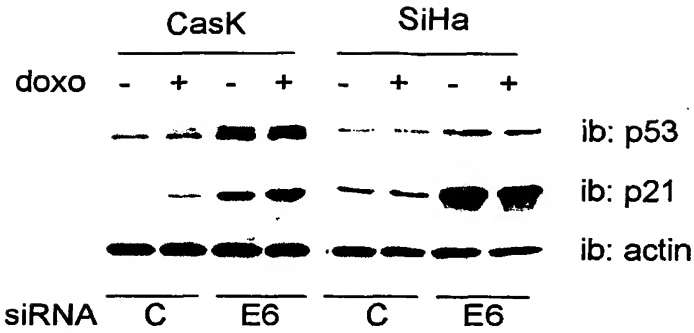


Fig. 6 C

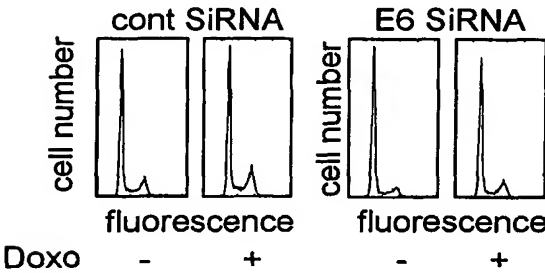


Fig. 6 D

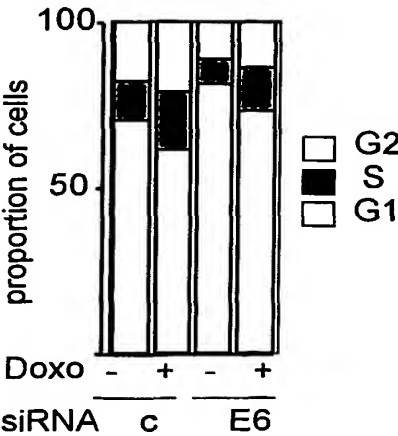


Fig. 7 A

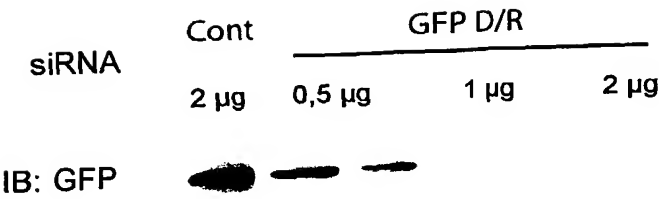


Fig. 7 B

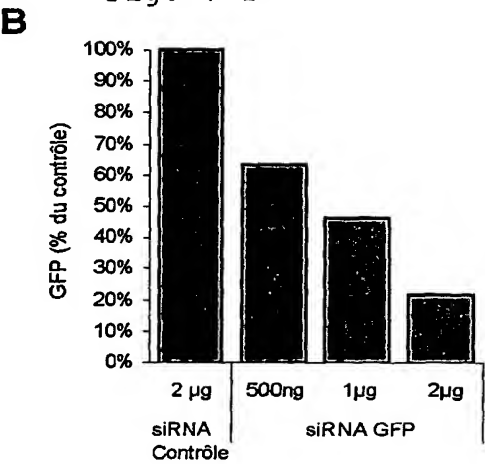


Fig.7 C

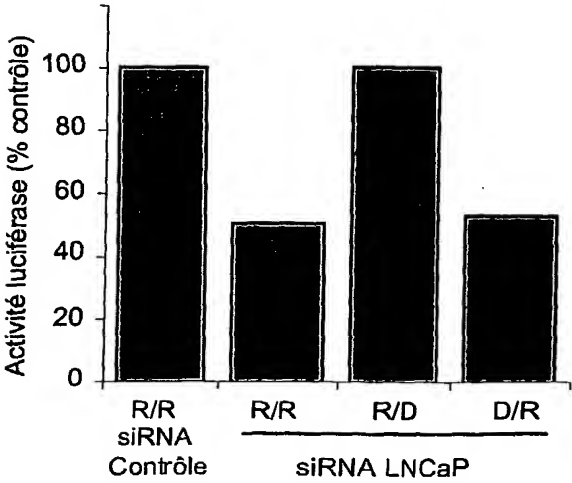


Fig. 7 D

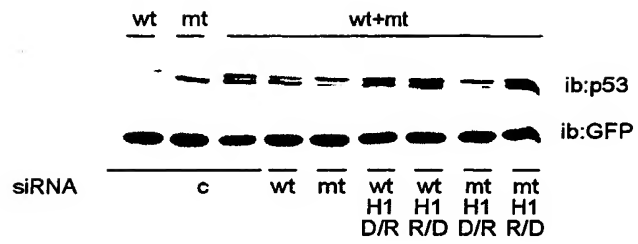
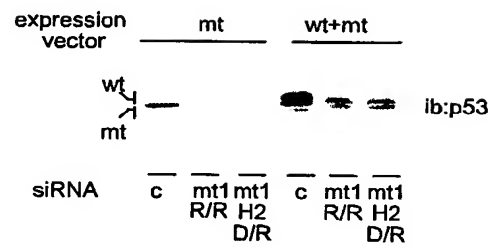
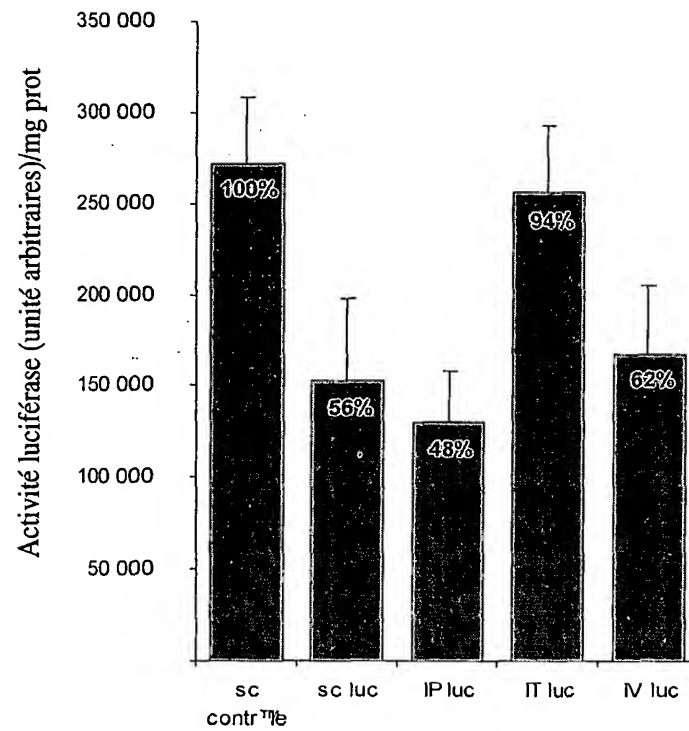


Fig. 7 E



14/14

Fig. 8



LISTAGE DE SEQUENCES

<110> CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

<120> oligonucleotides inhibiteurs et leur utilisation pour reprimer
specifiquement un gene

<130> 24240PCT Nov 2002

<140> pct/fr02/xxxxxx

<141> 2002-11-08

<150> FR01/14549

<151> 2001-11-09

<150> FR02/04474

<151> 2002-04-10

<160> 77

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1182

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1182)

<223> Séquence du gène p53

<400> 1

atggaggagc	cgcagtcaga	tcctagcgtc	gagccccctc	tgagtcagga	aacatttttca	60
gacctatgga	aactacttcc	tgaaaacaac	gttctgtccc	ccttgccgtc	ccaagcaatg	120
gatgatttga	tgctgtcccc	ggacgatatt	gaacaatggt	tcactgaaga	cccaggtcca	180
gatgaagctc	ccagaatgcc	agaggctgct	ccccccgtgg	cccctgcacc	agcagctcct	240
acaccggcgg	cccctgcacc	agccccctcc	tggcccctgt	catcttctgt	cccttcccag	300
aaaacctacc	agggcagcta	cggtttccgt	ctgggcttct	tgcatctctg	gacagccaag	360
tctgtgactt	gcacgtactc	ccctgcccctc	aacaagatgt	tttgccaact	ggccaagacc	420
tgccctgtgc	agctgtgggt	tgattccaca	cccccgccccg	gcacccgcgt	ccgcgccatg	480
gccatctaca	agcagtcaca	gcacatgacg	gaggttgtga	ggcgtgccc	ccaccatgag	540
cgctgctcag	atagcgatgg	tctggcccct	cctcagcatc	ttatccgagt	ggaaggaaat	600
ttgcgtgtgg	agtattttgga	tgacagaaac	acttttcgac	atagtgtggt	ggtgccctat	660
gagccgcctg	aggttgggtc	tgactgtacc	accatccact	acaactacat	gtgtaacagt	720
tcctgcatgg	gcggcatgaa	ccggaggccc	atcctcacca	tcatcacact	ggaagactcc	780
agtggtaatc	tactgggacg	gaacagcttt	gagggtgcgtg	tttgtgcctg	tcctgggaga	840
gaccggcgca	cagaggaaga	gaatctccgc	aagaaagggg	agcctcacca	cgagctgccc	900
ccagggagca	ctaagcgagc	actgccccac	aacaccagct	cctctcccca	gccaaagaag	960
aaaccactgg	atggagaata	tttcaccctt	cagatccgtg	ggcgtgagcg	cttcgagatg	1020
ttccgagagc	tgaatgaggc	cttggaactc	aaggatgccc	aggctgggaa	ggagccaggg	1080
gggagcaggg	ctcactccag	ccacctgaag	tccaaaaagg	gtcagtctac	ctcccgccat	1140
aaaaaactca	tgttcaagac	agaagggcct	gactcagact	ga		1182

<210> 2

<211> 7904

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(7904)
 <223> Variant HPV16

<400> 2
 actacaataa ttcatgtata aaactaaggg cgtaaccgaa atcggttgaa ccgaaaccgg 60
 ttagtataaaa agcagacatt ttatgcacca aaagagaact gcaatgtttc aggaccacaca 120
 ggagcgaccc agaaagttac cacagttatg cacagagctg caaacaacta tacatgatata 180
 aatattagaa tgtgtgtact gcaagcaaca gttactgcga cgtgaggat atgactttgc 240
 ttttcgggat ttatgcatag tatatagaga tgggaatcca tatgctgtat gtgataaatg 300
 tttaaagttt tattctaaaa ttagttagta tagacattat tgttatagtt tgtatggaac 360
 aacattagaa cagcaatata acaaaccgtt gtgtgatttg ttaattaggt gtattaactg 420
 tcaaaagcca ctgtgtcctg aagaaaagca aagacatctg gacaaaaagc aaagattcca 480
 taatataagg ggtcgggtgga ccggtcgatg tatgtcttgt tgcagatcat caagaacacg 540
 tagagaaacc cagctgtaat catgcatgga gatacaccta cattgcatga atatatgtta 600
 gatttgcaac cagagacaac tgatctctac tgttatgagc aattaaatga cagctcagag 660
 gaggaggatg aaatagatgg tccagctgga caagcagaac cggacagagc ccattacaat 720
 attgtaacct tttgttgcaa gtgtgactct acgcttcggt tgtgcgtaca aagcacacac 780
 gtagacattc gtacttttga agacctgtta atgggcacac taggaattgt gtgccccatc 840
 tgttctcaga aaccataatc taccatggct gatcctgcag gtaccaatgg ggaagagggt 900
 acgggatgta atggatggtt ttatgtagag gctgtagtgg aaaaaaaaac aggggatgct 960
 atatcagatg acgagaacga aaatgacagt gatacagggt aagattttgt agattttata 1020
 gtaaatgata atgattattt aacacaggca gaaacagaga cagcacatgc gttgtttact 1080
 gcacaggaag caaaacaaca tagagatgca gtacaggttc taaaacgaaa gtattttgta 1140
 gtccacttag tgatattagt ggatgtgtag acaataatat tagtcctaga ttaaaagcta 1200
 tatgtataga aaaacaaagt agagctgcaa aaaggagatt atttgaaagc gaagacagcg 1260
 ggtatggcaa tactgaagtg gaaactcagc agatgttaca ggtagaaggg cgccatgaga 1320
 ctgaaacacc atgtagtcag tatagtgggt gaagtggggg tgggtgcagt cagtacagta 1380
 gtggaagtgg gggagagggt gttagtgaat gacacactat atgccaaaca ccacttacaa 1440
 atattttaaa tgtactaaaa actagtaaat caaaggcagc aatgttagca aaatttaaa 1500
 agttatacgg ggtgagtttt tcagaattag taagaccatt taaaagtaat aaatcaacgt 1560
 gttgcgattg gtgtattgct gcattttggac ttacacccag tatagctgac agtataaaaa 1620
 cactattaca acaatattgt ttatattttac acattcaaaag tttagcatgt tcatggggaa 1680
 tggttgtgtt actattagta agatataaat gtggaaaaaa tagagaaaca attgaaaaat 1740
 tgctgtctaa actattatgt gtgtctccaa tgtgtatgat gatagagcct ccaaaattgc 1800
 gtagtacagc agcagcatta tatttggtata aaacaggat atcaaatatt agtgaagtgt 1860
 atggagacac gccagaatgg atacaaagac aaacagttat acaacatagt ttaaatgatt 1920
 gtacatttga attatcacag atggtacaat gggcctacga taatgacata gtagacgata 1980
 gtgaaattgc atataaatat gcacaattgg cagacactaa tagtaatgca agtgcctttc 2040
 taaaaagtaa ttcacaggca aaaattgtta aggattgtgc aacaatgtgt agacattata 2100
 aacgagcaga aaaaaaaca atgagtatga gtcaatggat aaaatataga tgtgataggg 2160
 tagatgatgg aggtgattgg aagcaaattg ttatgttttt aagggtatcaa ggtgtagagt 2220
 ttatgtcatt ttaactgca ttaaaaagat ttttgcaagg catacctaaa aaaaattgca 2280
 tattactata tgggtgcagct aacacaggta aatcattatt tgggtatgagt ttaatgaaat 2340
 ttctgcaagg gtctgtaata tgttttgtta attctaaaag ccatttttgg ttacaaccat 2400
 tagcagatgc caaaataggt atgttagatg atgctacagt gccctgttgg aactacatag 2460
 atgacaattt aagaaatgca ttggatggaa atttagtttc tatggatgta aagcatagac 2520
 cattggtaca actaaaatgc cctccattat taattacatc taacattaat gctggtacag 2580
 attctagggt gccttatttt cataatagat tgggtggtgtt tacattttcct aatgagtttc 2640
 catttgacga aaacggaaat ccagtgtatg agcttaatga taagaactgg aaatcctttt 2700
 tctcaaggac gtggtccaga ttaagtttgc acgaggacga ggacaaggaa aacgatggag 2760
 actctttgcc aacgttttaa tgtgtgtcag gacaaaatac taacacatta tgaatatgat 2820
 agtacagacc tacgtgacca tatagactat tggaaacaca tgcgcctaga atgtgctatt 2880
 tattacaagg ccagagaaat gggattttaa catattaacc accaagtggg gccaacactg 2940
 gctgtatcaa agaataaagc attacaagca attgaactgc aactaacgtt agaaacaata 3000
 tataactcac aatatagtaa tgaaaagtgg acattacaag acgttagcct tgaagtgtat 3060
 ttaactgcac caacaggatg tataaaaaaa catggatata cagtggaaat gcagtttgat 3120
 ggagacatat gcaatacaat gcattatata aactggacac atatatatat ttgtgaagaa 3180
 gcatcagtaa ctgtggtaga gggcaagtt gactattatg gtttatatta tgttcatgaa 3240

ggaatacgaa	catatTTTTgt	gcagttttaa	gatgatgcag	aaaaatatag	taaaaataaa	3300
gtatgggaag	ttcatgcggg	tggtcaggta	atattatgtc	ctacatctgt	gttttagcagc	3360
aacgaagtat	cctctcctga	aattattagg	cagcaettgg	ccaaccaccc	cgccgcgacc	3420
cataccaaag	ccgtcgcctt	gggcaccgaa	gaaacacaga	cgactatcca	gcgaccaaga	3480
tcagagccag	acaccggaaa	cccctgccac	accactaagt	tgttgccacag	agactcagtg	3540
gacagtgtct	caatcctcac	tgcatTTtaac	agctcacaca	aaggacggat	taactgtaat	3600
agtaacacta	cacccatagt	acatttTaaa	ggatgatgcta	atacttttaa	atgttttaaga	3660
tatagatttta	aaaagcattg	tacattgtat	actgcagtgt	cgtctacatg	gcattggaca	3720
ggacataatg	taaaacataa	aagtgcattt	gttacactta	catatgatag	tgaatggcaa	3780
cgtgaccaat	ttttgtctca	agttTaaaata	ccaaaaacta	ttacagtgtc	tactggatttt	3840
atgtctatat	gacaaatctt	gatactgcat	ccacaacatt	actggcgtgc	tttttgcttt	3900
gctttgtgtg	cttttgtgtg	tctgcctatt	aatacgtccg	ctgcttttgt	ctgtgtctac	3960
atacacatca	ttaataatat	tggattactt	attgtggata	acagcagcct	ctgcgttttag	4020
gtgtttttatt	gtatatatta	tatttgttta	tataccatta	tttttaatac	atacacatgc	4080
acgcttttta	attacataat	gtatatgtac	ataatgtaat	tgttacatat	aattgttgta	4140
taccataaact	tactattttt	tcttttttat	tttcatatat	aatttttttt	tttgtttgtt	4200
tgtttgtttt	ttaataaaact	gttattactt	aacaatgcga	cacaaacggt	ctgcaaaacg	4260
cacaaaacgt	gcatcggcta	cccaacttta	taaaacatgc	aaacaggcag	gtacatgtcc	4320
acctgacatt	atacctaagg	ttgaaggcaa	aactattgct	gaacaaatat	tacaatatgg	4380
aagtatgggt	gtattttttg	gtgggttagg	aattggaaca	gggtcgggta	caggcgagacg	4440
cactgggtat	attccattgg	gaacaaggcc	tcccacagct	acagatacac	ttgctcctgt	4500
aagacccccct	ttaacagtag	atcctgtggg	cccttctgat	ccttctatag	tttcttttagt	4560
ggaagaaact	agtttttattg	atgctgggtgc	accaactctc	gtaccttcca	ttcccccaga	4620
tgtatcagga	tttagtatta	ctacttcaac	tgataccaca	cctgctatat	tagatatttaa	4680
taatactgtt	actactgtta	ctacacataa	taatccactt	ttcactgacc	catctgtatt	4740
gcagcctcca	acacctgcag	aaactggagg	gcatttttaca	ctttcatcat	ccactatttag	4800
tacacataat	tatgaagaaa	ttcctatgga	tacattttatt	gttagcacaa	accctaacac	4860
agtaactagt	agcacaccca	taccagggtc	tgcgccagtg	gcacgcctag	gatttatatag	4920
tcgcacaaca	caacaggtta	aagttgtaga	ccctgctttt	gtaaccactc	ccactaaact	4980
tattacatat	gataatcctg	catatgaagg	tatagatgtg	gataatacat	tatatTTTTc	5040
tagtaatgat	aatagtatta	atatagctcc	agatcctgac	tttttgata	tagttgcttt	5100
acataggcca	gcattaacct	ctaggcgtac	tggcattagg	tacagttaga	ttggtaataa	5160
acaaacacta	cgtactcgta	gtggaaaatc	tataggtgct	aaggtagatt	attattatga	5220
tttaagtact	attgatcctg	cagaagaaat	agaattacaa	actataacac	cttctacata	5280
tactaccact	tcacatgcag	cctcacctac	ttctattaat	aatggattat	atgatatTTa	5340
tgcagatgac	tttattacag	atacttctac	aaccccggtg	ccatctgtac	cctctacatc	5400
tttatcaggt	tatatctcctg	caaatacaac	aatttccttt	ggtggtgcat	acaatatTcc	5460
tttagtatca	ggtcctgata	taccatttaa	tataactgac	caagctcctt	cattaattcc	5520
tatagttcca	gggtctccac	aatatacaat	tattgtctgat	gcagggtgact	tttatttaca	5580
tcctagttat	tacatgtttac	gaaaacgcag	taaacgttta	ccatatTTTT	tttcagatgt	5640
ctctttggct	gccatgtgag	gccactgtct	acttgctctc	tgtcccagta	tctaagggtg	5700
taagcacgga	tgaatatgtt	gcacgcacaa	acatatatta	tcatgcagga	acatccagac	5760
tacttgcagt	tggacatccc	tatttttcta	ttaaaaaac	taacaataac	aaaatattag	5820
ttcctaaagt	atcaggatta	caatacaggg	tatttagaat	acatttacct	gacccaata	5880
agtttggttt	tcctgacacc	tcattttata	atccagatac	acagcggctg	gtttgggcct	5940
gtgtaggtgt	tgaggtaggt	cgtggtcagc	cattaggtgt	gggcattagt	ggccatcctt	6000
tattaaataa	attggatgac	acagaaaatg	ctagtgccta	tgcagcaa	gcaggtgtgg	6060
ataatagaga	atgtatatct	atggattaca	aacaaacaca	attgtgttta	attggttgca	6120
aaccacctat	aggggaacac	tggggcaaag	gatccccatg	taccaatgtt	gcagtaaaatc	6180
cagggtgattg	tccaccatta	gagtttaata	acacagttat	tcaggatggg	gatattggttc	6240
atactggctt	tgggtgctatg	gactttacta	cattacaggc	taacaaaagt	gaagttccac	6300
tggatatttg	tacatctatt	tgcaaatatc	cagatttat	taaaatgggtg	tcagaaccat	6360
atggcgacag	cttattTTTT	tattttacgaa	gggaacaaat	gtttgttaga	cattttattta	6420
atagggctgg	tactgttggt	gaaaatgtac	cagacgattt	atacattaaa	ggctctgggt	6480
ctactgcaaa	tttagccagt	tcaaattatt	ttcctacacc	tagtggttct	atggttacct	6540
ctgatgccca	aatatttcaat	aaaccttatt	ggttacaacg	agcacagggc	cacaataatg	6600
gcatttgttg	gggtaaccac	ctatttgtta	ctgttgttga	tactacacgc	agtacaaata	6660
tgtcattatg	tcatgtccata	tctacttcag	aaactacata	taaaaatact	aactttaagg	6720
agtacctacg	acatggggag	gaatatgatt	tacagtttat	ttttcaactg	tgcaaaaataa	6780
ccttaactgc	agacgttatg	acatacatat	attctatgaa	ttccactatt	ttggaggact	6840
ggaatttttg	tctacaacct	cccccaggag	gcacactaga	agatacttat	aggtttgtaa	6900

```

cccaggcaat tgcttgtcaa aaacatacac ctccagcacc taaagaagat gatcccccta 6960
aaaaatacac tttttgggaa gttaaatttaa agggaaaagtt ttctgcagac ctagatcagt 7020
ttccttttagg acgcaaattt ttactacaag caggattgaa ggccaaacca aaatttacat 7080
taggaaaacg aaaagctaca cccaccacct catctacctc tacaactgct aaacgcaaaa 7140
aacgtaagct gtaagtattg tatgtatggt gaattagtggt tgtttgttgt gtatatgttt 7200
gtatgtgctt gtatgtgctt gtaaataatta agttgtatgt gtgtttgtat gtatgggtata 7260
ataaacacgt gtgtatgtgt ttttaaattgc ttgtgtaact attgtgtcat gcaacataaa 7320
taaaacttatt gtttcaacac ctactaattg tgttgtgggt attcattgta tataaaactat 7380
at ttgtctaca tcctgttttt gttttatata tactatattt tgtagcgcca ggcccat ttt 7440
gtagcttcaa ccgaattcgg ttgcatgctt tttggcacia aatgtgtttt tttaaatagt 7500
tctatgtcag caactatggt ttaaacttgt acgtttcctg cttgccatgc gtgccaaatc 7560
cctgttttcc tgacctgcac tgcttgccaa ccattccatt gttttttaca ctgcactatg 7620
tgcaactact gaatcactat gtacattgtg tcatataaaa taaatcacta tgcgccaacg 7680
ccttacatac cgctgttagg cacatat tttt tggcttg ttt taactaacct aattgcatat 7740
ttggcataag gtttaaactt ctaaggccaa ctaaagtgtca ccctagttca tacatgaact 7800
gtgtaaaggt tagtcataca ttgttcattt gtaaaactgc acatgggtgt gtgcaaaccg 7860
at ttgtgggtt acacattttac aagcaactta tataataata ctaa 7904

```

```

<210> 3
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens de PML-rare

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 3
caugucaugu gucacaucuc tt 22

```

```

<210> 4
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin anti-sens de PML-rare

```

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thymine ajoutés

```

```

<400> 4
gagaugugac acaugacaug tt 22

```

```

<210> 5
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin sens PLM-rare

```

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 5
ggggaggcag ccaugagac tt 22

<210> 6
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> brin anti-sens PML-rare

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> Résidus thimine ajoutés

<400> 6
gucucaaugg cugccucccc tt 22

<210> 7
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 7
augugaaugc agaccaaaga att 23

<210> 8
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du VGEF humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 8
uucuuugguc ugcauucaca utt 23

<210> 9
<211> 22

<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 9
caugucaugu gucacaucuc tt

22

<210> 10
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du VEGF humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 10
gagaugugac acaugacaug tt

22

<210> 11
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 11
caugugacca ugaggaaaug att

23

<210> 12
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)

<223> résidus Thimine ajoutés

<400> 12
ucauuuccuc auggucacau gtt 23

<210> 13
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 13
gauagcaaug acgaugcgu att 23

<210> 14
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> Séquence issue du HIF 1 alpha humain

<400> 14
uacgcaucg ucaugcuau ctt 23

<210> 15
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 15
gacucagcug ccccauccac gtt 23

<210> 16
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 16
cguggauggg gcagcugagu ctt 23

<210> 17
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 17
gauagcaaug acgaugcgu att 23

<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du HIF 1 alpha humain

<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(23)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 18
uacgcauucg ucauugcuau ctt 23

<210> 19
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> Séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8
77A

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 19
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 20
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes portant la mutation T8
77A

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 20
gucaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 21
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du p53 humain sauvage (sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> residus thimine ajoutés

<400> 21
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 22
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 22
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)
(sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 23
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 24
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT1 (r248w)
(antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 24
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 25
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)
(sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 25
ucaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 26
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du p53 humain muté portant la mutation MT2 (r248w)
(antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)

<223> résidus thimine ajoutés

<400> 26
augggccucc aguucaugat t 21

<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du E6 de HPV (sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 27
ccacaguauuau gcacagagct t 21

<210> 28
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(18)
<223> séquence issue du E6 de HPV (antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 28
gcucugugca uaacuuggtt 20

<210> 29
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(22)
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<400> 29
gcaagctgac cctgaagttc at 22

<210> 30
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(22)
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin anti-sens)

<400> 30

gaacuuucagg gucagcuugc cg

22

<210> 31
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 31
caugucaugu gucacauuc tt

22

<210> 32
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du gène codant la GFP (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 32
gagaugugac acaugacaug tt

22

<210> 33
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 33
gcatcagttc gcttttgact t

21

<210> 34
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 34
gcaucaguuc gcuuuugact t 21

<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(21)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<400> 35
gtcaaaagcg aactgatgct t 21

<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 36
gucaaaagcg aacugaugct t 21

<210> 37
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 37
guucggucug cuuacacuat t 21

<210> 38
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du récepteur aux androgènes humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 38
uaguguaagc agaccgaact t 21

<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 39
gcaugaaccg gagggcccaut t 21

<210> 40
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 40
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 41
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 41

gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 42
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 42
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 43
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 43
gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 44
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issu du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 44
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 45
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 45
gcatgaaccg gaggccatt t 21

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 46
augggccucc gguucaugct t 21

<210> 47
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 47
gcaugaaccg gaggccaut t 21

<210> 48
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 48
atgggcutc cggttcacgc tt 22

<210> 49

<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 49
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 50
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 50
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 51
gcaugaacug gaggcccaut t 21

<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature

<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 52
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 53
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin isens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 53
gcaugaacug gagggccaut t 21

<210> 54
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 54
augggccucc aguucaugct t 21

<210> 55
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 55
gcatgaactg gagggccatt t 21

<210> 56
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens


```

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 56
augggccucc aguucaugct t                                     21

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin sens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 57
gcatgaactg gagggccatt t                                     21

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté (brin antisens)

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(21)
<223> résidus thimine ajoutés

<400> 58
augggccucc aguucaugct t                                     21

<210> 59
<211> 3933
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3933)
<223> Homo sapiens hypoxia-inducible factor 1 sous-unité alpha. (HIF-1
alpha)

<400> 59
cacgaggcag cactctcttc gtcgcttcgg ccagtgtgtc gggctgggcc ctgacaagcc      60
acctgaggag aggcctcggag ccggggcccg accccggcga ttgccgccg cttctctcta      120
gtctcacgag gggtttcccg cctcgcaccc ccacctctgg acttgccctt cttctcttc      180

```

tccgcgtgtg	gagggagcca	gcgcttaggc	cggagcgagc	ctggggggccg	cccgcgtga	240
agacatcgcg	gggaccgatt	caccatggag	ggcgccggcg	gcgcgaaacga	caagaaaaag	300
ataagttctg	aacgtcgaaa	agaaaagtct	cgagatgcag	ccagatctcg	gcgaagtaaa	360
gaatctgaag	ttttttatga	gcttgctcat	cagttgccac	ttccacataa	tgtgagttcg	420
catcttgata	aggcctctgt	gatgaggctt	accatcagct	atttgcggtg	gaggaaaactt	480
ctggatgctg	gtgatttgga	tattgaagat	gacatgaaag	cacagatgaa	ttgcttttat	540
ttgaaagcct	tggatggttt	tgttatgggt	ctcacagatg	atggtgacat	gatttacatt	600
tctgataatg	tgaacaaata	catgggatta	actcagtttg	aactaactgg	acacagtgtg	660
tttgatttta	ctcatccatg	tgaccatgag	gaaatgagag	aaatgcttac	acacagaaat	720
ggccttggtg	aaaagggtaa	agaacaaaaac	acacagcgaa	gcttttttct	cagaatgaag	780
tgtaccctaa	ctagccgagg	aagaactatg	aacataaagt	ctgcaacatg	gaaggtattg	840
cactgcacag	gccacattca	cgtatatgat	accaacagta	accaacctca	gtgtgggtat	900
aagaaaccac	ctatgacctg	cttggtgctg	atttgtgaac	ccatttctca	cccatcaaat	960
attgaaattc	ctttagatag	caagactttc	ctcagtcgac	acagcctgga	tatgaaattt	1020
tcttattgtg	atgaaagaat	taccgaattg	atgggatatg	agccagaaga	acttttaggc	1080
cgctcaattt	atgaatatta	tcatgctttg	gactctgac	atctgacca	aactcatcat	1140
gatatgttta	ctaaaggaca	agtcaccaca	ggacagtaca	ggatgcttgc	caaaagaggt	1200
ggatagtctt	gggttgaaac	tcaagcaact	gtcatatata	acaccaagaa	ttctcaacca	1260
cagtgcatgt	tatgtgtgaa	ttacgttgtg	agtggatta	ttcagcacga	cttgattttc	1320
tcccttcaac	aaacagaatg	tgtccttaaa	ccggttgaat	cttcagatat	gaaaatgact	1380
cagctattca	ccaaagtgtg	atcagaagat	acaagtagcc	tctttgacaa	acttaagaag	1440
gaacctgatg	ctttaacttt	gctggcccca	gccgctggag	acacaatcat	atcttttagat	1500
tttggcgagc	acgacacaga	aactgatgac	cagcaacttg	aggaagtacc	attatataat	1560
gatgtaatgc	tcccctcacc	caacgaaaaa	ttacagaata	taaatttggc	aatgtctcca	1620
ttaccaccgg	ctgaaacgcc	aaagccactt	cgaagtagtg	ctgaccctgc	actcaatcaa	1680
gaagttgcat	taaaattaga	accaaattca	gagtcactgg	aacttttctt	taccatgccc	1740
cagattcagg	atcagacacc	tagtccttcc	gatggaaagc	ctagacaaag	ttcacctgag	1800
cctaatagtc	ccagtgaata	ttgtttttat	gtggatagtg	atatggtcaa	tgaattcaag	1860
ttggaattgg	tagaaaaact	ttttgctgaa	gacacagaag	caaagaaccc	attttctact	1920
caggacacag	atttagactt	ggagatgtta	gctccctata	tccaatgga	tgatgacttc	1980
cagttacgtt	ccttcgatca	gttgtcacca	ttagaaagca	gttccgcaag	ccctgaaagc	2040
gcaagtcctc	aaagcacagt	tacagtattc	cagcagactc	aaatacaaga	acctactgct	2100
aatgccacca	ctaccactgc	caccactgat	gaattaaaaa	cagtgcacaa	agaccgtatg	2160
gaagacatta	aatatttgat	tgcatctcca	tctcctaccc	acatacataa	agaaactagt	2220
agtgccacat	catcaccata	tagagatact	caaagtcgga	cagcctcacc	aaacagagca	2280
ggaaaaggag	tcatagaaca	gacagaaaaa	tctcatccaa	gaagccctaa	cgtgttatct	2340
gtcgctttga	gtcaaaagaac	tacagttcct	gaggaagaac	taaatccaaa	gatactagct	2400
ttgcagaatg	ctcagagaaa	gcgaaaaatg	gaacatgatg	gttcactttt	tcaagcagta	2460
ggaattggaa	cattattaca	gcagccagac	gatcatgcag	ctactacatc	actttcttgg	2520
aaacgtgtaa	aaggatgcaa	atctagttaa	cagaatggaa	tggagcaaaa	gacaattatt	2580
ttaataccct	ctgatttagc	atgtagactg	ctggggcaat	caatggatga	aagtggatta	2640
ccacagctga	ccagttatga	ttgtgaagtt	aatgtccta	tacaaggcag	cagaaacctt	2700
ctgcaggggtg	aagaattact	cagagctttg	gatcagctta	actgagcttt	ttcttaattt	2760
catctccttt	tttggacact	ggtggctcac	tacctaaagc	agtctattta	tattttctac	2820
atctaatttt	agaagcctgg	ctacaatact	gcacaaactt	ggttagttca	atttttgatc	2880
ccctttctac	ttaattttaca	ttaatgctct	tttttagtat	gttctttaat	gctggatcac	2940
agacagctca	ttttctcagt	tttttggtat	ttaaaccatt	gcattgcagt	agcatcattt	3000
taaaaaatgc	acctttttat	ttattttatt	ttggctaggg	agtttatccc	tttttcgaat	3060
tattttttaag	aagatgccaa	tataattttt	gtaagaaggc	agtaaccttt	catcatgatc	3120
ataggcagtt	gaaaaatttt	tacacctttt	ttttcacatt	ttacataaat	aataatgctt	3180
tgccagcagt	acgtggtagc	cacaattgca	caatatattt	tcttaaaaaa	taccagcagt	3240
tactcatgga	atatattctg	cgtttataaa	actagttttt	aagaagaaat	tttttttggc	3300
ctatgaaatt	gttaaacctg	gaacatgaca	ttgttaatca	tataataatg	attcttaaat	3360
gctgtatggg	ttattatttt	aatgggtaaa	gccattttaca	taatatagaa	agatatgcat	3420
atatctagaa	ggtatgtggc	atttattttg	ataaaattct	caattcagag	aaatcatctg	3480
atgtttctat	agtcactttg	ccagctcaaa	agaaaacaat	accctatgta	gttgtggaag	3540
tttatgctaa	tattgtgtaa	ctgatattaa	acctaataat	tctgcctacc	ctgttggtat	3600
aaagatatatt	tgagcgagct	gtaaacaaaga	aaaaaaaaat	catgcattct	tagcaaaatt	3660
gcctagtatg	ttaattttgct	caaaaatacaa	tgtttgattt	tatgcacttt	gtcgctatta	3720
acatcctttt	tttcatgtag	atttcaataa	ttgagtaatt	ttagaagcat	tatttttagga	3780
atataatagtt	gtcacagtaa	atatcttggt	ttttctatgt	acattgtaca	aatttttcat	3840

tccttttgc	ctttgtggt	ggatctaaca	ctaactgtat	tgttttgtta	catcaaataa	3900
acatcttctg	tggaaaaaa	aaaaaaaaa	aaa			3933

<210> 60
 <211> 3166
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature.
 <222> (1)..(3166)
 <223> VEGF A humain

<400> 60						
aagagctcca	gagagaagtc	gaggaagaga	gagacgggggt	cagagagagc	gcgcggggcgt	60
gcgagcagcg	aaagcgacag	gggcaaagtg	agtgcacctgc	ttttgggggt	gaccgccgga	120
gcgcggcgctg	agccctcccc	cttgggatcc	cgcagctgac	cagtcgcgct	gacggacaga	180
cagacagaca	ccgccccag	ccccagttac	cacctcctcc	ccggccggcg	gcggacagtg	240
gacgcggcgg	cgagccgcgg	gcaggggccc	gagccccccc	ccggaggcgg	ggtggagggg	300
gtcggagctc	gcggcgctcg	actgaaactt	ttcgtccaac	ttctgggctg	ttctcgcttc	360
ggaggagccg	tggtccgcgc	gggggaagcc	gagccgagcg	gagccgcgag	aagtgtctagc	420
tcggggccggg	aggagccgca	gccggaggag	ggggaggagg	aagaagagaa	ggaagaggag	480
agggggccgc	agtggcgact	cggcgctcgg	aagccgggct	catggacggg	tgaggcggcg	540
gtgtgcgag	acagtgtctc	agcgcgcgcg	ctccccagcc	ctggcccggc	ctcgggcccg	600
gaggaagagt	agctcgccga	ggcgccgagg	agagcgggcc	gccccacagc	ccgagccgga	660
gagggacgcg	agccgcgcgc	cccggtcggg	cctccgaaac	catgaacttt	ctgctgtctt	720
gggtgcattg	gagccttgcc	ttgctgtctc	acctccacca	tgccaagtgg	tcccagctg	780
caccatggc	agaaggagga	gggcagaatc	atcacgaagt	ggtgaagttc	atggatgtct	840
atcagcgag	ctactgccat	ccaatcgaga	ccctgggtgga	catcttccag	gagtaccctg	900
atgagatcga	gtacatcttc	aagccatcct	gtgtgcccct	gatgcgatgc	gggggtgtct	960
ccaatgacga	gggcctggag	tgtgtgccc	ctgaggagtc	caacatcacc	atgcagatta	1020
tgcgatcaa	acctcaccaa	ggccagcaca	taggagagat	gagcttccta	cagcacaaca	1080
aatgtgaatg	cagaccaaag	aaagatagag	caagacaaga	aaatccctgt	gggccttgct	1140
cagagcggag	aaagcatttg	tttgtacaag	atccgcagac	gtgtaaatgt	tcttgcaaaa	1200
acacacactc	gcgttgcaag	gcgaggcagc	ttgagttaaa	cgaacgtact	tgcatgtgtg	1260
acaagccgag	gcggtgagcc	gggcaggagg	aaggagcctc	cctcagggtt	tcgggaacca	1320
gatctctctc	caggaaagac	tgatacagaa	cgatcgatac	agaaaccacg	ctgccgccac	1380
cacaccatca	ccatcgacag	aacagtcctt	aatccagaaa	cctgaaatga	aggaagagga	1440
gactctgcgc	agagcacttt	gggtccggag	ggcgagactc	cggcggaagc	attcccgggc	1500
gggtgaccca	gcacgggtcc	tcttggaatt	ggattcgcca	ttttattttt	cttgtctgta	1560
aatcaccgag	cccggaagat	tagagagttt	tatttctggg	attcctgtag	acacaccac	1620
ccacatacat	acatttatat	atatatatat	tatatatata	taaaaaataa	tatctctatt	1680
ttatatatat	aaaatatata	tattcttttt	ttaaattaac	agtgctaatt	ttattgtgtg	1740
cttctactga	tgtatttgac	tgctgtggac	ttgagtggg	aggggaatgt	tcccactcag	1800
atcctgacag	ggaagaggag	gagatgagag	actctggcat	gatctttttt	ttgtccact	1860
tggtggggcc	agggtcctct	cccctgccca	agaatgtgca	aggccagggc	atgggggcaa	1920
atatgaccca	gttttgaggaa	caccgacaaa	cccagccctg	gcgctgagcc	tctctacccc	1980
aggctcagacg	gacagaaaga	caaatcacag	gttcgggat	gaggacaccg	gctctgacca	2040
ggagtttggg	gagcttcagg	acattgctgt	gctttgggga	ttccctccac	atgctgcacg	2100
cgcattctgc	ccccaggggc	actgcctgga	agattcagga	gcctgggccc	ccttcgctta	2160
ctctcacctg	cttctgagtt	gcccaggagg	ccactggcag	atgtcccggc	gaagagaaga	2220
gacacattgt	tggaagaagc	agcccatgac	agcggccctt	cctgggactc	gccctcatcc	2280
tcttctctgt	ccccttctctg	gggtgcagcc	taaaaggacc	tatgtcctca	caccattgaa	2340
accactagtt	ctgtccccc	aggaaacctg	gttgtgtgtg	tgtgagtggg	tgaccttctt	2400
ccatccctctg	gtccttccct	tcccttcccc	aggcacagag	agacagggca	ggatccacgt	2460
gcccattgtg	gaggcagaga	aaagagaaag	tgttttatat	acgggtactta	tttaatatcc	2520
cttttttaatt	agaaattaga	acagttaatt	taattaaaga	gtagggtttt	ttttcagtat	2580
tcttggttaa	tatttaattt	caactattta	tgagatgtat	cttttgctct	ctcttgctct	2640
cttattttgta	ccgggtttttg	tatatataat	tcatgtttcc	aatctctctc	tccctgatcg	2700
gtgacagtca	ctagcttatc	ttgaacagat	attttaattt	gctaacactc	agctctgccc	2760
tccccgatcc	cctggctccc	cagcacacat	tcctttgaaa	gagggtttca	atatacatct	2820
acatactata	tatatattgg	gcaacttgta	tttgtgtgta	tatatatata	tatatgttta	2880

tgtatatatg	tgatcctgaa	aaaataaaca	tcgctattct	gttttttata	tgttcaaacc	2940
aaacaagaaa	aaatagagaa	ttctacatac	taaatctctc	tcctttttta	attttaatat	3000
ttgttatcat	ttattttattg	gtgctactgt	ttatccgtaa	taattgtggg	gaaaagatat	3060
taacatcacg	tctttgtctc	tagtgcagtt	tttcgagata	ttccgtagta	catattttatt	3120
tttaaacaac	gacaaagaaa	tacagatata	tcttaaaaaa	aaaaaa		3166

<210> 61
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(17)
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 61
 gaggtgcgtg tttgtgc 17

<210> 62
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(19)
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 62
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 63
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(19)
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 63
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 64
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(19)
 <223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 64
 gcatgaaccg gaggcccat 19

<210> 65
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 65
ctgcatgggc ggcataaac 19

<210> 66
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 66
tgggagagac cggcgaca 19

<210> 67
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 67
tgtgaggcac tgccccac 19

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du gène p53 humain sauvage

<400> 68
taacagttcc tgcattggcg 20

<210> 69
<211> 17
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(17)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r273h
.

<400> 69
gaggtgcatg tttgtgc 17

<210> 70
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248q

<400> 70
gcatgaacca gaggcccat 19

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r248w

<400> 71
gcatgaactg gaggcccat 18

<210> 72

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r249s

<400> 72
gcatgaaccg gagtcccat 19

<210> 73

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation g245s

<400> 73
ctgcatgggc agcatgaac 19

<210> 74

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r282w

<400> 74
tgggagagac tggcgaca 19

<210> 75

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(19)

<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation r175h

<400> 75
tgtgaggcgc tgccccac 19

<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> séquence issue du gène p53 humain muté, portant la mutation c242s

<400> 76
taacagttcc tccatgggcg 20

<210> 77
<211> 3231
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(3231)
<223> séquence codant pour le récepteur aux androgènes humain.

<400> 77
agctagctgc agcgactacc gcatcatcac agcctgttga actcttctga gcaagagaag 60
gggaggcggg gtaagggaag taggtggaag attcagccaa gctcaaggat ggaagtgcag 120
ttagggctgg gaagggtcta ccctcgccg ccgtccaaga cctaccgagg agctttccag 180
aatctgttcc agagcgctcg cgaagtgatc cagaaccgag gccccaggca cccagaggcc 240
gcgagcgagc cacctcccgg cgccagtttg ctgctgctgc agcagcagca gcagcagcag 300
cagcagcagc agcagcagca gcagcaagag actagcccca ggcagcagca gcagcagcag 360
ggtgaggatg gtttctccca agcccatcgt agaggcccca caggctacct ggtcctggat 420
gaggaacagc aaccttcaca gccgcagtcg gccctggagt gccaccccga gagaggttgc 480
gtcccagagc ctggagccgc cgtggccgcc agcaaggggc tgccgcagca gctgccagca 540
cctccggacg aggatgactc agctgccccca tccacgttgt ccctgctggc ccccaactttc 600
ccgggcttaa gcagctgctc cgctgacctt aaagacatcc tgagcgaggc cagcaccatg 660
caactccttc agcaacagca gcaggaagca gtatccgaag gcagcagcag cgggagagcg 720
agggaggcct cgggggctcc cacttcctcc aaggacaatt acttaggggg cacttcgacc 780
atttctgaca acgccaagga gttgtgtaag gcagtgtcgg tgtccatggg cctgggtgtg 840
gaggcggttg agcatctgag tccaggggaa cagcttcggg gggattgcat gtacgccccca 900
cttttgggag ttccacccgc tgtgcgtccc actccttgtg ccccatgtgc cgaatgcaaa 960
ggttctctgc tagacgacag cgcaggcaag agcactgaag atactgctga gtattcccct 1020
ttcaaggggag gttacaccaa agggctagaa ggcgagagcc taggctgctc tggcagcgct 1080
gcagcaggga gctccgggac acttgaactg ccgtctaccc tgtototota caagtccgga 1140
gcaactggac aggcagctgc gtaccagagt cgcgactact acaactttcc actggctctg 1200
gccggaccgc cgccccctcc gccgcctccc catccccacg ctgcgatcaa gctggagAAC 1260
ccgctggact acggcagcgc ctgggagggt gcggcgccgc agtgccgcta tggggacctg 1320
gcgagcctgc atggcgcggg tgcagcggga cccggttctg ggtcaccctc agccgcccgt 1380
tcctcactct ggcacactct cttcacagcc gaagaaggcc agttgtatgg accgtgtggt 1440
ggttggtggg gtggtggcgg cggcggcggc ggcgcgaggc gggagctgta 1500
gccccctacg gctacactcg gccccctcag gggctggcgg gccaggaaag cgacttcacc 1560
gcacctgatg tgtggtatccc tggcggcgat gtagcagag tgccctatcc cagtcccact 1620
tgtgtcaaaa gcgaaatggg cccctggatg gatagctact ccggacctta cggggacatg 1680
cgtttgagga ctgccaggga ccatgttttg cccattgact attactttcc accccagaag 1740
acctgcctga tctgtggaga tgaagcttct ggggtgtcact atggagctct cacatgtgga 1800
agctgcaagg tcttcttcaa aagagccgct gaagggaac agaagtacct gtgcgccagc 1860
agaaatgatt gcactattga taaattccga aggaaaaatt gtccatcttg tcgtcttcgg 1920
aaatgttatg aagcagggat gactctggga gcccggaagc tgaagaaact tggtaatctg 1980
aaactacagg aggaaggaga ggcttcacg accaccagcc ccaactgagga gacaaccag 2040
aagctgacag tgtcacacat tgaaggctat gaatgtcagc ccatctttct gaatgtcctg 2100

gaagccattg	agccaggtgt	agtgtgtgct	ggacacgaca	acaaccagcc	cgactccttt	2160
gcagccttgc	tctctagcct	caatgaactg	ggagagagac	agcttgtaca	cgtgggtcaag	2220
tgggccaaag	ccttgccctgg	cctccgcaac	ttacacgtgg	acgaccagat	ggctgtcatt	2280
cagtactcct	ggatggggct	catgggtgtt	gccatgggct	ggcgatcctt	caccaatgtc	2340
aactccagga	tgctctactt	cgcccctgat	ctgggttttca	atgagtaccg	catgcacaag	2400
tcccggatgt	acagccagtg	tgtccgaatg	aggcacctct	ctcaagagtt	tggatggctc	2460
caaatcaccc	cccaggaatt	cctgtgcatg	aaagccatgc	tactcttcag	cattattcca	2520
gtggatgggc	tgaaaaatca	aaaattcttt	gatgaacttc	gaatgaacta	catcaaggaa	2580
ctcgatcgta	tcattgcatg	caaaagaaaa	aatcccacat	cctgctcaag	acgcttctac	2640
cagctcacca	agctcctgga	ctccgtgcag	cctattgcga	gagagctgca	tcagttcact	2700
tttgacctgc	taatcaagtc	acacatgggtg	agcgtggact	ttccggaaat	gatggcagag	2760
atcatctctg	tgcaagtgcc	caagatcctt	tctgggaaag	tcaagcccat	ctatttccac	2820
acccagtga	gcattggaaa	ccctatttcc	ccaccccagc	tcatgcccc	tttcagatgt	2880
cttctgcctg	ttataactct	gcactactcc	tctgcagtgc	cttgggggaat	ttcctctatt	2940
gatgtacagt	ctgtcatgaa	catgttcctg	aattctatct	gctgggcttt	ttttttctct	3000
ttctctcctt	tctttttctt	cttccctccc	tatctaacc	tcccatggca	ccttcagact	3060
ttgcttccca	ttgtggctcc	tatctgtgtt	ttgaatgggtg	ttgtatgcct	taaatctgtg	3120
atgatcctca	tatggcccag	tgtcaagttg	tgcttggtta	cacgcactctc	tgtgccagcc	3180
acacaaaccg	tttacttact	taccgcaagg	gaacttagag	agctagaatt	c	3231